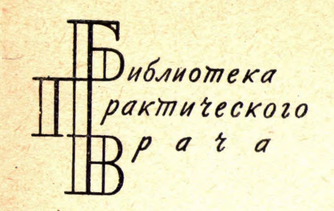
БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Ф. К. Иванов

СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ И ПОБОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ



Ф. К. Иванов

СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ И ПОБОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕДИЦИНА"
Москва 1967

УДК 616-056·3-02:615·373+ 615·779·9-015·17

АННОТАЦИЯ

В книге излагаются вопросы этиологии, патогенеза и патологической анатомии сывороточной болезни, затрагиваются современные вопросы патогенеза анафилактического шока в связи с общим учением об аллергии. Наиболее подробно описаны клинические проявления и особенности сывороточной болезни с учетом индивидуальных особенностей макроорганизма и факторов внешней среды. Специальные разделы посвящены диагностике, лечению и профилактике этого заболевания.

Подробно описаны побочные явления, иногда возникающие при лечении антибиотиками, их терапия и профилактика.

Монография предназначается для врачей инфекционистов, терапевтов, микробиологов. Она может быть использована и студентами старших курсов медицинских институтов.

5-3-5
———
248-6 7

Предисловие

Настоящая книга представляет собой второе издание монографии «Сироваткова хвороба», впервые изданной Укрмедгизом в 1959 г. на украинском языке.

В книге изложены общие теоретические вопросы патогенеза, клиники, терапии и профилактики аллергических проявлений, связанных с применением лечебных сывороток, и широко иллюстрируются отдельные клинические случаи сывороточной болезни и анафилактического шока. Книга рассчитана на широкие круги врачей всех специальностей. При подготовке книги ко второму изданию на русском языке ее пришлось переработать, дополнить новыми данными по вопросам аллергии и аутоаллергии, а также добавить новый отдел «Побочные осложнения при лечении антибиотиками». Как сыворотки, так и антибиотики являются одним из наиболее эффективных и широко распространенных методов терапии. Поэтому новые исследования и наблюдения в условиях клиники в этой области представляют большой интерес и имеют важное значение как для профилактики возможных осложнений, вызванных сыворотками и антибиотиками, так и для понимания сложных аллергических реакций, которые нередко наблюдаются при многих инфекционных заболеваниях.

Автор

Сывороточная болезнь

Специфическая сыворотка прочно вошла в практическую медицину как один из наиболее эффективных методов терапии и профилактики многих инфекционных заболеваний. Благодаря широкому и правильному применению сывороточной терапии удалось значительно снизить летальность и облегчить течение болезни при дифтерии, столбняке, сибирской язве, ботулизме и других заболеваниях.

Наряду с достижениями серотерапии и серопрофилактики необходимо обратить внимание на возможность различных осложнений, могущих развиться у больных вследствие применения чужеродной сыворотки. Эти осложнения в виде анафилактического шока или сывороточной болезни могут протекать в тяжелой форме, иногда угрожающей жизни больного. Даже легкие формы сывороточной болезни могут неблагоприятно отозваться на общем состоянии и сопротивляемости организма больного и ухудшить течение основного заболевания.

Систематическое изучение клинических проявлений сывороточных реакций, своевременное их распознавание и лечение, а главное, предупреждение развития имеют важное и актуальное значение для клиники инфекционных заболеваний. Поэтому мы охотно приняли предложение уважаемого учителя проф. В. К. Стефанского более детально изучить клинику и профилактику сывороточной болезни, влияние сывороточной реакции на течение основного заболевания, подытожить богатый материал наблюдений инфекционной клиники и больницы

в Одессе, а также наш личный многолетний опыт в этой области.

В работе уделено особое внимание изложению новейших данных по патогенезу сывороточной болезни и анафилактического шока в свете физиологического учения И. П. Павлова.

Нами были детально изучены частота и характер клинических проявлений сывороточной болезни в зависимости от влияния факторов внешней и внутренней среды: наличия сенсибилизации организма, возраста больного, количества и качества введенной сыворотки, времени года, когда было проведено сывороточное лечение, и особенностей основного заболевания, по поводу которого применялась сыворотка. В работе подробно освещаются различные клинические проявления сывороточной болезни и анафилактического шока на основании изучения историй болезни и данных наших наблюдений 1514 больных дифтерией, скарлатиной, дизентерией, столбняком, ангинами, сибирской язвой и другими болезнями, лечившихся лошадиными сыворотками, 743 больных дифтерией, лечившихся очищенными сыворотками, а также 310 больных, получивших с лечебной и профилактической целью человеческую сыворотку.

Особое внимание обращено на вопросы изучения терапии и профилактики сывороточной болезни.

Наши наблюдения, в частности, показали, что высокое качество сыворотки, в смысле снижения количества сывороточных осложнений зависит не только от очистки ее от балластных белков, но и от времени года (сезона), когда была взята кровь у лошади для приготовления сыворотки.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Открытие дифтерийного антитоксина Behring в Германии (1894) и почти одновременно Roux во Франции создало новую эпоху в терапии инфекционных болезней.

В России первый изготовил противодифтерийную сыворотку Г. Н. Габричевский. Эта сыворотка еще в конце XIX века при лечении дифтерии получила широкое применение. Только за 1899 г. в одной из московских больниц проводилось лечение противодифтерийной сывороткой 578 больных дифтерией (А. А. Борхман).

Эффективное лечение дифтерии лошадиной антитоксической сывороткой способствовало по мере дальнейшей разработки серологии быстрому развитию серотерапии и при других инфекционных болезнях.

Наряду с сообщениями об эффективности серотерапии появляется интерес и к изучению ряда патологических осложнений как местного, так и общего характера, возникающих вследствие применения лечебных сывороток. Первое сообщение было сделано в 1894 г. Lublinsky о случае экзантемы после впрыскивания чужеродной сыворотки; автор объяснял это осложнение содержанием антитоксина в сыворотке. В конце 1894 г. появились сообщения Asch, Scholz, Reimhold с описанием сыпей, высокой температуры, поражения суставов и других симптомов, связанных с введением лечебных сывороток.

Heubner, Bocay тогда же высказали предположение, что сывороточные явления могут быть объяснены не содержанием антитоксина, а какими-то другими свойствами сыворотки животного. В тот же период Johanessen, проверяя влияние чужеродной сыворотки на здоровых людях, установил, что введенная здоровому человеку нормальная лошадиная сыворотка вызывает те же болезненные симптомы, которые наблюдаются у больных и при лечении лошадиной сывороткой с наличием антитоксина.

В 1896 г. Hartung, в 1897 г. Daut и в 1900 г. А. А. Борхман в своих работах опубликовали статистические данные, позволяющие установить частоту сывороточных осложнений.

Наиболее характерно для работ того времени то, что основное внимание уделялось патологическим изменениям кожи, так как наиболее частым симптомом сывороточных явлений была сыпь. Весь комплекс сывороточной реакции получил название «сывороточная сыпь».

В 1905 г. Pirquet, Schick ряд патологических изменений, связанных с применением лошадиных сывороток, объединили под названием «сывороточная болезнь».

В дальнейшем (1906—1910) Pirquet положения, выдвинутые в труде «Сывороточная болезнь», положил в основу учения об аллергии. Он показал, что у лиц, пораженных туберкулезом, даже в случаях скрытой инфек-

ции коховский туберкулин дает кожную реакцию, в основе которой лежит повышенная чувствительность организма к продуктам, выделяемым туберкулезной палочкой. Для обозначения этой реакции Pirquet предложил термин «аллергия».

Важное значение в изучении сывороточных явлений имеет открытие повышенной чувствительности организма к повторному введению чужеродного белка. Первые наблюдения в этой области были сделаны еще в 1839 г. Magendie. Он показал, что белок, введенный вторично в вену кролика, не вызывает болезненных явлений, но после третьего впрыскивания животное погибает. Значительно позже Flexner (1894) на основании своих опытов с повторным введением чужеродного белка животным описал аналогичные явления.

Систематическое исследование повышенной чувствительности животных на повторное введение антигена было сделано Richet (1902) и его сотрудником Portier. Они показали, что собаки, получившие парентерально несмертельные дозы конгестина из щупальцев актиний, приобретают особую чувствительность к этому веществу — так называемая сенсибилизация. При повторных введениях значительно меньших доз этого же антигена у животных развивается бурная реакция, часто со смертельным исходом. Это явление Richet назвал анафилаксией.

В 1903 г. Arthus и в 1905 г. Т. П. Сахаров, экспериментируя на животных, установили повышенную чувствительность у кроликов к повторному введению лошадиной сыворотки. Эта анафилактическая реакция, заключающаяся в отеке и некрозе на месте инъекции, известна под названием «феномен Артюса — Сахарова».

В 1904—1906 гг. Smith, изучая действие смеси дифтерийных токсина и антитоксина на морских свинках, сделал вывод, что первое впрыскивание животное переносит хорошо, но если через 2—3 недели такую же смесь вводить повторно, то у свинки появляется бурная реакция, часто с летальным исходом.

В 1906 г. Otto в Германии и Rosenau и Anderson в Америке одновременно опубликовали работы о причинах внезапной смерти после впрыскивания лошадиной сыворотки. Они установили, что если морским свинкам впрыскивать повторно лошадиную сыворотку (без

токсина), то у них появляется повышенная чувствительность — анафилаксия. По их мнению, у свинок после повторного впрыскивания наступает сенсибилизация не раньше 8—10-го дня. Кроме того, им удалось вызвать сенсибилизацию у свинок к лошадиной сыворотке, добавляя им в пищу лошадиное мясо или сыворотку. На основании этих опытов авторы сделали вывод, что анафилактическая реакция строго специфична.

А. М. Безредка (1907), изучая действие сыворотки на животных, констатировал весьма интересный факт. Свинки, сенсибилизированные к лошадиной сыворотке и получившие предварительно (за 1—2 часа) небольшую дозу последней, становились способными выдержать одну или две смертельные дозы той же сыворотки. Таким образом, небольшая доза сыворотки (0,02 мл), введенная сенсибилизированной свинке под кожу, приводила организм к состоянию десенсибилизации.

На основании многочисленных опытов на животных А. М. Безредка предложил способ «малых доз» применить в лечебной практике на людях с профилактической целью. По его мнению, доза 0,5—1 мл сыворотки, введенная под кожу больному за 4 часа до инъекции массивной дозы лечебной сыворотки, предохраняет от анафилактического шока.

С развитием серотерапии возрастает интерес и к изучению патологических явлений, а также профилактических мероприятий, связанных с применением лечебных сывороток.

Работы русских ученых в этой области занимают весьма почетное место. Первая работа А. А. Борхмана «К вопросу о побочных явлениях при впрыскивании подогретой антидифтерийной сыворотки» была опубликована в 1900 г. Автор на основании своих наблюдений еще в то время отметил, что частота побочных явлений прямо пропорциональна количеству вводимой сыворотки и нагревание сыворотки уменьшает количество побочных явлений.

Б. А. Эгиз и Н. И. Ланговой (1906) в своей работе описал основные симптомы сывороточных явлений, особенно подробно различные формы сыпи.

В дальнейшем были опубликованы известные работы о сывороточной болезни А. М. Безредки (1908),

А. К. Чернецкого (1909), С. И. Федынского (1909), С. Н. Лисовской (1911), С. П. Розанова (1912), Л. В. Аксенова (1913), О. И. Молчановой (1916) и др. Эти работы являются ценным вкладом в русскую медицинскую литературу и сыграли важную роль в развитии серотерапии и профилактики сывороточной болезни.

В СССР в области изучения аллергии, в том числе и сывороточных проявлений, многое сделали А. А. Богомолец и его школа, А. А. Колтыпин и его школа, И. Л. Кричевский, А. И. Абрикосов, В. Т. Талалаев, М. А. Скворцов, А. Д. Адо и др.

В 1936 г. в Киеве на конференции, посвященной аллергии, А. А. Богомолец сказал, что «научиться управлять аллергией — значит подчинить врачу течение и исход многих важных болезней». На этой конференции А. А. Богомольцем были перечислены по проблеме аллергии в современной патологии и клинике 100 актуальных вопросов, нуждающихся в частичном или полном разрешении, на многие из которых в настоящее время получен ответ.

Советская медицинская наука, обогащенная материалистическим учением И. П. Павлова, открывает новые пути в изучении патологической реактивности, в том числе и аллергии.

Некоторые авторы (Л. Л. Васильев и Д. А. Лапицкий, 1944; М. И. Рафики, 1954, и др.), основываясь на учении Н. Е. Введенского о парабиозе, анафилактический шок рассматривают как реактивные проявления парабиотической природы.

За последние годы как в зарубежной, так и в советской литературе опубликован ряд работ (А. Д. Адо, 1960; Н. Н. Сиротинин, 1960; П. Ф. Здродовский, 1960; А. М. Вихерт, 1961, и др.) по изучению аутоаллергии. При этом следует отметить, что идея о возможном участии аутоантител в патологических процессах организма была высказана И. И. Мечниковым и его учеником С. И. Метальниковым (1900).

Таким образом, изучение сывороточной болезни и анафилактического шока как одного из проявлений специфической аллергии, представляет собой весьма важный практический и теоретический интерес.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СЫВОРОТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Роль чужеродного белка в развитии сывороточной болезни

Сывороточная болезнь представляет собой сложную аллергическую реакцию организма, нередко развивающуюся у человека при парентеральном введении чужеродного белка.

При изучении сывороточной болезни необходимо прежде всего остановиться на описании белковых фракций лошадиной сыворотки, играющих весьма важную роль в развитии этого заболевания. В нормальной лошадиной сыворотке содержатся в качестве белковых компонентов фибриноген, альбумины и α-, β- и γ-глобулины. Наиболее активными в смысле большой концентрации антител являются β- и γ-глобулины.

А. Т. Пацхверова и М. П. Пономарева (1935) на основании своих исследований нормальной и иммунной лошадиной сыворотки приводят следующие данные о процентном содержании в них белка (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Содержание белка в сыворотке
(в процентах)

Наименование сыворотки	Общий белок	Альбумины	Глобулины
Нормальная лошадиная сыворотка	8,45	3,66	4,66
Антитоксическая противодифтерийная сыворотка	8,59	3,4	5,21

Из табл. 1 видно, что в антитоксической противодифтерийной сыворотке под влиянием иммунизации наблюдается небольшое увеличение глобулиновой фракции.

Аналогичные данные отмечены Н. Н. Левитовым (1943) и др.

В процессе иммунизации глобулины видоизменяются и приобретают свойства иммуноактивных глобулинов.

Что касается альбуминов, то они относятся к пассивной в иммунологическом отношении фракции белков сыворотки. Сывороточная болезнь чаще вызывается альбумином и эйглобулином (Я. В. Левин, 1937, и др.). Очищенный эйглобулин, по мнению Pillemer (1954) и других авторов, является пропердином, который по защитным свойствам во многом напоминает антитела к микробным полисахаридам. Как указывает Schultze (1962) и др., пропердин представляет систему антител, иммунная специфичность которых связана с распространенными в природе антигенными детерминантами. Однако известно, что и сыворотки, очищенные от балластных белков (диализованные), сохраняют способность провоцировать сывороточную болезнь.

А. Н. Власова (1938), наблюдая за действием диализованной сыворотки на 122 больных, отметила благоприятный эффект в смысле некоторого облегчения тяжести течения сывороточной болезни, но процент заболеваний сывороточной болезнью, по ее данным, не был снижен. За последние годы сыворотки применяются более качественные и сравнительно с высоким титром, поэтому процент сывороточных осложнений снизился.

Наши наблюдения на 743 больных дифтерией показали, что при лечении противодифтерийными сыворотками, очищенными методом водного диализа, и диаферм, особенно с высоким титром, отмечается меньшее количество тяжелых форм сывороточной болезни и снижение частоты этого заболевания.

Сывороточная болезнь и анафилактический шок — одно из проявлений специфической аллергии. Сывороточная реакция обычно проявляется в различных клинических формах: 1) сывороточная реакция, вызванная первичным введением сыворотки, для развития которой требуется определенный инкубационный период, впервые названная Pirquet и Schick «сывороточной болезнью»; 2) сывороточная реакция, развивающаяся немедленно или ускоренно после повторного введения сыворотки, принадлежит к числу типичных проявлений анафилаксии. Обе эти реакции, родственные по своей природе, относятся к специфической аллергии. Аллергия (от греч. «аллос» — другой, чужой и «эргия» — действие, реакция) — измененная реактивность организма, возникшая в условиях сенсибилизации, под влия-

нием повторного воздействия различных чужеродных веществ белковой и небелковой природы, обладающих свойством антигенов. Название «аллергия» впервые было дано венским педиатром Pirquet феномену, изученному им при оспенной вакцинации, туберкулезе и сывороточной болезни. Известно, что клиника оспенной ревакцинации по быстроте развития явлений значительно отличается от первичной вакцинации.

Аллергическая реакция организма проявляется в той или иной степени, в зависимости от времени, количества и качества введенного аллергена. Реактивные проявления в организме, при которых введенный аллерген (сенсибилизатор) и разрешающий фактор идентичны между собой, относятся к специфической аллергии. Однако специфическая аллергия не может охватить все виды аллергических реакций, которые могут наблюдаться в организме человека. Понятие аллергии в современной патологии и клинике объединяет ряд явлений, весьма различных по происхождению. Существуют аллергические реакции, развившиеся под влиянием аллергенов, существенно отличающихся по своей природе. В этих случаях сенсибилизацию организма вызывает один вид аллергена, тогда как реактивные проявления наступают от действия другого вида аллергена, играющего роль разрешающего фактора. Например, дети, вакцинированные против оспы, могут дать положительную реакцию на туберкулез. Такой вид реакции Moro, Keller (1935) назвали параллергией.

П. Ф. Здродовский и его сотрудник Бренн (1924—1925) описали феномен «парaанафилаксии», который по патогенетическим свойствам относится к группе «параллергии».

В 1936 г. П. Ф. Здродовский сформулировал понятие о «парaанафилаксии» следующим образом: Явления анафилактоида, возникающие в организме в различных условиях сенсибилизации... вводят нас в интереснейшую область явлений «парaанафилаксии», каковой в законченной форме дополняется современная глава о «параиммунитете».

К неспецифической аллергии относится своеобразное патологическое состояние повышенной чувствительности организма к некоторым веществам белковой и

небелковой природы, которое называется *идиосинкразией*. Эта реакция бывает врожденной, но может быть и приобретенной в процессе жизни, при условии длительного воздействия (чуждого человеческому организму) того или иного вещества.

Таким образом, понятие аллергии получает чрезвычайно широкое содержание, т. е. представления об аллергии, основанные на трудах Pirquet, значительно расширены.

Ряд авторов, в том числе Pirquet и его сотрудник Schick, многие болезни, особенно инфекционные, пытались объяснить с точки зрения учения об аллергии.

Примером проявления местной специфической аллергии являются кожные диагностические реакции при сапе с малеином, при бруцеллезе с бруцеллином, при туляремии с туляриной, при туберкулезе с туберкулином и пр.

Многими авторами как в СССР, так и за границей с целью объединить все виды реактивных проявлений, имеющих отношение к специфической и неспецифической аллергии, были сделаны попытки их классифицировать и изобразить во всевозможных схемах.

Остановимся на наиболее характерных из них:

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИИ ПО DOERR

Аллергия	Повышенная сопротивляемость	Иммунитет; — Сверхчувствительность к неантигенам Сверхчувствительность к антигенам — настоящая анафилаксия
	Повышенная восприимчивость	

В классификации Doerr аллергия объединяется со всеми реакциями повышенной чувствительности, включая и идиосинкразию.

В 1914 г. Roessle впервые аллергическую реакцию тканей назвал гиперергическим воспалением, т. е. таким воспалением, при котором патологическая реакция протекает бурно и быстро. В дальнейшем Roessle с целью объединения в собирательное понятие явно болезненных (патологических) отклонений, которые мог-

ли бы охватить специфическую, собственно аллергию и неспецифическую аллергию, предложил ввести название патергия (от pathos — болезненное состояние и ergon — действие, реакция). Таким образом, патергия объединяет такие качественные и количественные отклонения в реактивных проявлениях, которые имеют явно болезненный характер, вне зависимости от их происхождения (А. И. Абрикосов, 1933).

Аллергические реакции, в зависимости от степени их проявления в организме на данный раздражитель, имеют различное выражение. Если среднее нормальное состояние организма, как это описал А. И. Абрикосов и другие авторы, можно назвать нормергическим, то патологические реакции могут проявляться либо в сторону «повышенной чувствительности» организма (гиперергия), либо в сторону «пониженной чувствительности» (гипергия), или даже полного отсутствия реакции (анергия), причем анергия может быть положительной и отрицательной. Положительная анергия бывает в тех случаях, когда в организме существует невосприимчивость (иммунитет) к данному антигену, и отрицательная — при полном упадке реактивных способностей организма.

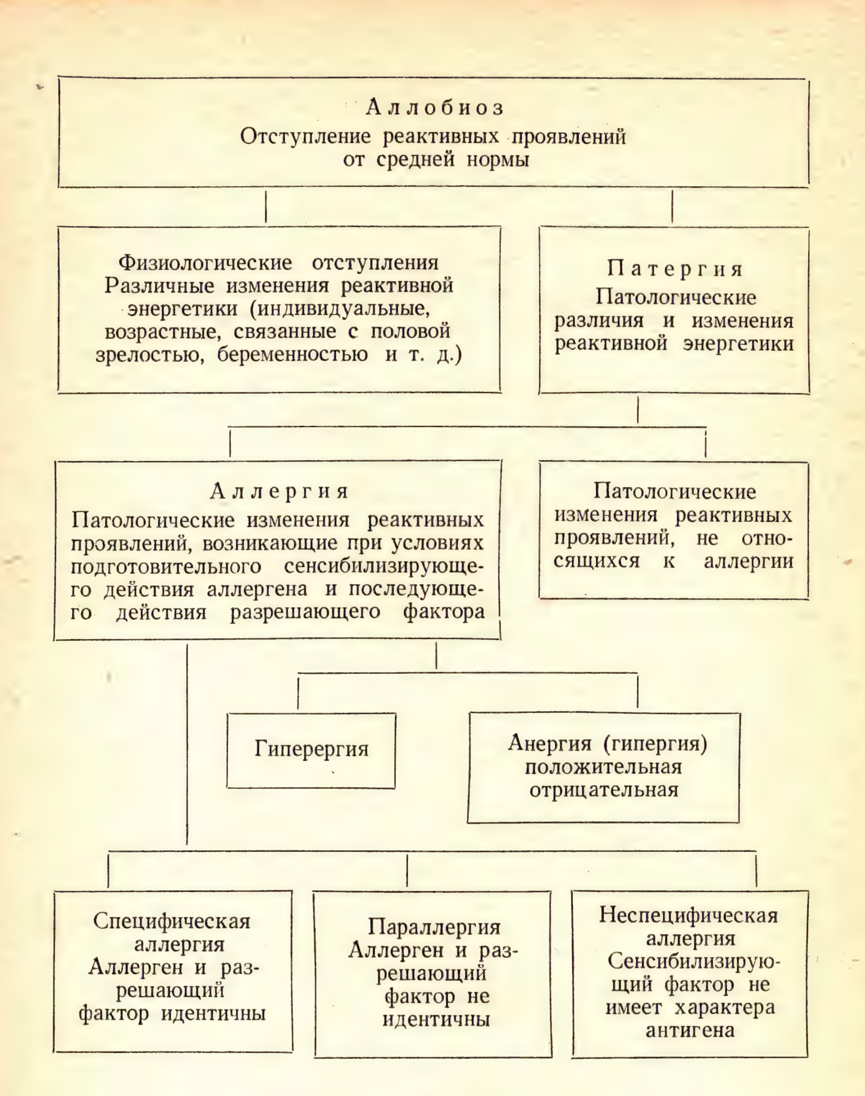
А. И. Абрикосов взаимоотношение разных форм реактивных проявлений организма изображает в следующей схеме (см. стр. 16).

Почти такой же классификации аллергической реактивности организма придерживается и Д. Е. Альперн (1936).

Мы привели только часть предложенных схем и классификаций аллергических проявлений, но и из этого видно, что по этому вопросу существует много различных соображений и нет общепринятого положения.

По поводу предложенных классификаций аллергии акад. А. А. Богомолец (1936) сказал: «Я хотел бы прежде всего обратить внимание на чистую вербальность существующих попыток классификации реакций организма».

По мнению А. А. Богомольца, основное условие для возникновения аллергии — наличие сенсибилизации. По вопросу о специфичности сенсибилизации он высказал такое мнение: «Можно думать, что пропасти между специфической и неспецифической сенсибилизацией нет и что эти процессы очень близки и родственны».



Примером специфической аллергии у человека может служить сывороточная болезнь и «родственная» ей анафилактическая реакция.

Анафилаксия (от греч. «ана» — наоборот и «филаксис» — защита, т. е. «беззащитность») — явление повышенной чувствительности организма к повторному,

парентеральному введению антигена, обычно чужеродного белка (лошадиная сыворотка).

Наряду с анафилаксией возможны проявления тахифилаксии (от греч. «тахус» — быстрый, скорый) — реакция на повторное введение минимальных доз антигена, которая отличается быстротой развития и кратковременностью проявлений.

Бывают случаи, когда у человека с пониженной сопротивляемостью организма к чужеродному белку может развиться сывороточная реакция по типу анафилактического шока даже при первичном введении лошадиной сыворотки.

Явления анафилаксии впервые были описаны французским физиологом Richet (1902) и его сотрудником Portier. Они показали, что белковоподобный яд, добытый из щупальцев актиний (актиний-конгестин), при повторном, парентеральном введении действует на собак быстрее и сильнее, нежели в первый раз и вызывает анафилактический шок, нередко со смертельным исходом.

Затем Arthus и Г. П. Сахаров при аналогичных опытах с лошадиной сывороткой на кроликах или морских свинках выявили феномен в форме местной анафилаксии, сущность которого заключается в следующем. Кролику с промежутками в 5—6 дней впрыскивают под кожу лошадиную сыворотку в количестве 3—5 мл. После первых инъекций сыворотка легко всасывается, на месте введения сыворотки наблюдается только лейкоцитарная реакция; после же 3—4-го впрыскивания в одно и то же место отмечается покраснение и отечность, а после 5—6 инъекций на месте введения сыворотки образуется резкое воспаление с некрозом, который медленно поддается заживлению.

«Повышенная чувствительность» морских свинок к повторному «введению лошадиной сыворотки» была отмечена Т. Смитом (1904) случайно при титровании дифтерийных сывороток. Свои наблюдения он сообщил Ehrlich (1904), который и поручил ассистенту Otto изучить эти явления.

В 1906 г. Rosenau и Anderson, а также совершенно самостоятельно Otto в работах об анафилаксии подтвердили правильность наблюдений Смита. Кроме того, они проделали ряд новых опытов, на основании ко-

торых был установлен факт, что ничтожные дозы лошадиной сыворотки или молока, например 0,01—0,001 мл или даже 0,000001 мл, введенные парентерально, способны вызвать у морских свинок сенсибилизацию, которая наступает на 10—12-е сутки и может сохраняться в течение месяцев.

А. М. Безредка (1907) рекомендует для сенсибилизации морских свинок минимальную дозу 0,001 мл лошадиной сыворотки; но для большей уверенности лучше пользоваться средними дозами 0,02—0,05 мл. Эти дозы, по его мнению, дают наибольший процент сенсибилизированных свинок. По данным того же автора, свинок можно сенсибилизировать и большими дозами (5—10 мл) лошадиной сыворотки, но сенсибилизация организма устанавливается значительно позже.

Аналогичные явления мы наблюдаем и у людей. Достаточно ввести человеку парентерально 1—2 мл лошадиной сыворотки, чтобы спустя 10—12 суток развилась сенсибилизация (анафилактизация) организма, которая может проявляться чаще до 6—12 месяцев, но у некоторых лиц — до 5 лет и больше.

На основании работ в области анафилаксии отечественных ученых А. А. Богомольца и его школы, А. И. Абрикосова, И. Л. Кричевского, А. М. Безредка и др., а также иностранных авторов Rischet, Pirquet и др. можно особенности анафилактического состояния организма охарактеризовать следующим образом.

1. Анафилактическая реакция развивается вслед за парентеральным введением чужеродного белка немедленно или ускоренно, преимущественно у тех лиц, которые предварительно подвергались сенсибилизации.

2. Анафилаксия по отношению к виду антигена специфична.

3. Для того чтобы вызвать сенсибилизацию (анафилактизацию) организма, требуется определенный инкубационный период (в среднем 6—11 суток с момента введения сыворотки). Однако сроки сенсибилизации могут меняться в зависимости от дозы введенного чужеродного белка. При введении больших доз лошадиной сыворотки инкубационный период удлиняется.

4. Состояние сенсибилизации организма может продолжаться у человека чаще до 6—12 месяцев, но у некоторых лиц до 5 лет и больше.

5. Сывороткой анафилактизированных животных можно вызвать у нормального организма пассивную анафилаксию, подобно пассивному иммунитету.

6. Организм, находящийся в состоянии сенсибилизации, можно десенсибилизировать введением дробных доз специфического аллергена, которые не вызывают смертельного шока.

7. Передача анафилаксии от матери ребенку возможна главным образом в период утробной жизни.

Важным направлением в современных исследованиях по аллергии является изучение аутоантигенов (аутоаллергенов), аутоантител и аутоаллергических заболеваний.

На основании анализа опубликованных работ А. Д. Адо (1960—1961), П. Ф. Здродовского (1960), Н. Н. Сиротинина (1960), Л. М. Вихерта (1961), В. И. Иоффе (1961) и др. по вопросам аутоаллергии можно предположить, что в основе патогенеза аутоаллергии лежит образование в организме аутоантигенов под влиянием агрессивного воздействия агентов биологических (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты и их токсины), химических (медикаменты и др.) и физических (холод, ожоги, облучение). Одновременно образуются аутоантитела. Взаимодействие аутоантигена (поврежденных органов или тканей) с аутоантителами обычно ведет к развитию аутоаллергических заболеваний.

Известно, что парентеральное введение собственных белков организма в виде эмульсий, экстрактов или сывороток не вызывает образования антител. Исключением из этого, как указывает Л. М. Вихерт (1961), являются хрусталик и сперма как ткани, обычно не зависящие от иммунобиологической специфичности организма. Аутоаллергические реакции, вызываемые аутоантигенами этих тканей, не имеют ничего общего с инфекционными процессами.

Другие белки крови и тканей организма при различных патологических процессах с трудом приобретают аутоантигенные свойства, которые «способствуют образованию аутоантител и их последующему соединению с аутоантигенами (аутоаллергенами) в тканях организма — их носителя, вызывая разнообразные поражения органов и тканей» (А. Д. Адо, 1961).

К аутоаллергическим заболеваниям многие авторы относят острую красную волчанку (Moeschlin, 1955), некоторые формы гломерулонефрита (К. Lange, 1949; A. Vancura, 1949; D. Pressman, 1957), аллергический энцефалит (Morgan, 1947), болезни печени (F. Scheiffarth, G. Berg, 1950; F. M. Hunter и др., 1960), изменения форменных элементов крови (P. Miescher 1953; S. Moeschlin, 1955), ревматизм (P. Cavelti, 1947; V. Reiholec, V. Wagner, 1955), лучевую болезнь (П. Д. Горизонтов, 1961), аллергические невриты (А. Д. Адо, 1961).

Некоторые авторы, обобщая данные литературы и свои собственные наблюдения, приводят схемы аутоаллергических процессов. Приводим наиболее характерные из них.

Схема Джи (цит. по П. Ф. Здродовскому, 1960)

Поэтапное развитие патологических процессов, связанных с аутосенсибилизацией

I. Тканевые клетки + вирусы + бактерийный токсин + химический фактор + внутриклеточные паразиты	образование аутоантигена

II. Атуоантиген + ретикуло-эндотелиальная система = образование аутоантител.

III. Аутоантитела + пораженная ткань (или иногда нормальная ткань) = сенсибилизация клеток.

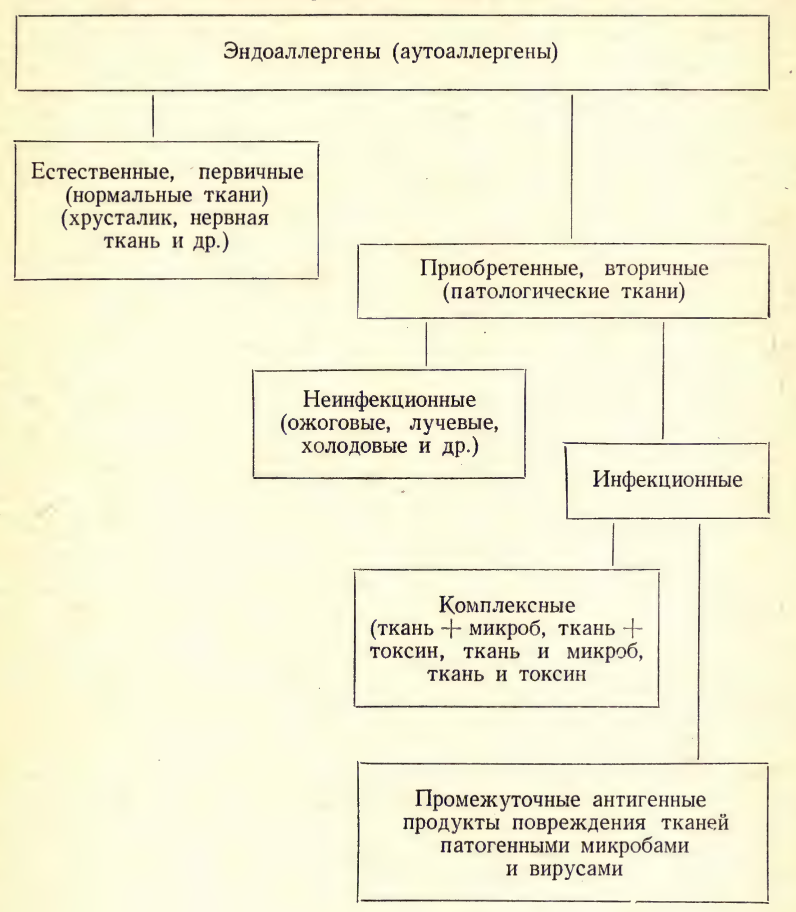
IV. Сенсибилизированная ткань + комплемент = дегенерация или лизис пораженных клеток.

На основании данных литературы и собственных наблюдений Джи указывает, что ряд заболеваний у человека возникает в результате воздействия аутоантител на поврежденные ткани, ставшие аутоантигенами. Недостатком схемы Джи является то, что в ней не отражено участие нервной системы.

На основании данных литературы и собственных исследований А. Д. Адо выделяет три группы антител, которые возникают в организме под влиянием различных эндоаллергенов. К первой группе А. Д. Адо относит по-

Схема А. Д. Адо (1960)

Взаимоотношения различных видов эндоаллергенов



вреждающие (агрессивные) антитела, присоединение которых к ткани вызывает ее повреждение, растворение (лизис) или нарушение ее протоплазмы (коагуляции, преципитации). С агрессивными свойствами антител, по-видимому, связаны поражения почек, сердца, соединительной ткани при ревматическом и инфекционном (аллергическом) заболевании.

Ко второй группе антител, также обнаруживаемых при аутоаллергии, А. Д. Адо относит антитела — «свидетели», не обладающие агрессивными свойствами, хорошо обнаруживаемые в крови и обладающие свойствами связывать комплемент и вызывать реакцию преципитации. Этими свойствами обладают промежуточные антигенные субстанции, которые были выявлены А. Д. Адо и его сотрудниками при изучении промежуточных антигенов при нейровирусных инфекциях.

Третья группа антител, которая также обнаруживается при изучении аутоаллергических реакций, представляет собой антитела имеющие защитное значение. Накопление этих антител в организме может перевести состояние аутоаллергии в иммунитет и способствовать выздоровлению больного.

Изучение различных антител при аутоаллергических реакциях представляет важную задачу; к сожалению, как указывает А. Д. Адо, подобные исследования проводились недостаточно.

Таким образом, изучение патогенеза, клиники и профилактики аутоаллергических проявлений является одной из важных проблем общей аллергии — анафилаксии, и исследование в этой области является полезным и перспективным.

Современные объяснения патогенеза анафилактического шока в связи с общим учением об аллергии

Патогенез анафилактического шока изучен еще недостаточно, хотя существует много различных теоретических обоснований.

Многие авторы патогенез анафилактического шока пытались объяснить только наличием отравления организма анафилатоксином (Friedberger, 1910), гистамином (Dale, 1913), холиноподобными веществами (А. М. Мелик-Меграбов, 1938) или поражением отдельных органов (Doerr, 1922), эмболией капилляров (Kopaszewsky, 1925), не учитывая сложности целостного организма и влияния неблагоприятных факторов внешней среды. Эти теории не получили общего признания, хотя некоторые работы в свое время пользовались известностью и даже теперь представляют некоторый теоре-

тический интерес. При изучении сложных вопросов патогенеза анафилактического шока, основываясь на учении И. П. Павлова, необходимо учитывать, что сывороточные антигены являются раздражителями нервной системы.

Гуморальное направление в учении об анафилаксии. Friedberger (1910) считает, что явления анафилаксии развиваются гуморальным путем. По его теории, в результате реакции повторно введенного антигена с антителом образуются промежуточные продукты распада, среди которых имеется ядовитое вещество — анафилатоксин, обусловливающее развитие анафилактического шока.

Теория Friedberger имеет некоторую аналогию со взглядами таких авторов, как Voughan (1905), Frey, Biedl и Kraus (1909), которые считают, что введенный в организм белковый антиген вызывает возбуждение или стимуляцию некоторых клеток и выделение специфического фермента, обладающего свойством расщеплять повторно введенный белок с образованием токсических продуктов распада, являющихся причиной анафилактического шока.

Для доказательства своих теоретических обоснований авторы ссылаются на возможность развития у нормальных животных пептонного шока. Однако попытки объяснить развитие анафилактического шока действием токсических продуктов распада белкового антигена вскоре потеряли убедительность, главным образом благодаря работам Bordet. Они показали, что если сыворотку морской свинки обработать раствором парарабина (парарабин очищенный препарат агара, свободный от белка), то эта сыворотка, отцентрифугированная от парарабина, вызывает явления шока, похожие на анафилактический. Опыты Bordet были подтверждены А. К. Черноцким (1909) и другими исследователями и значительно расширены. Было установлено, что для получения так называемого серотоксина (вместо анафилатоксина) можно воспользоваться рядом веществ, не содержащих белка.

Положительные результаты были получены путем обработки свежей сыворотки каолином, сернокислым барием, свободным от белка крахмалом и другими веществами.

А. А. Богомолец дал правильную оценку гуморальной теории. Он писал: «Некоторое сходство в картине отравления пептоном с явлениями анафилаксии — единственный, но еще далеко недостаточный довод в пользу этой аналогии, приобревшей, однако, известную популярность».

Изучение патогенеза анафилаксии, с точки зрения гуморального направления, вне связи с комплексом явлений, обусловленных изменением возбудимости нервной системы, не может быть успешным.

Клеточное направление в учении об анафилаксии. Сторонники клеточной теории считают, что реакция антигена с антителом при развитии анафилактического шока происходит в основном внутри или на поверхности клеток.

Доказательством в пользу этих теоретических обоснований послужили опыты Schultz (1912) и Dale (1920), работы А. А. Богомольца, Н. Н. Сиротинина, И. Л. Кричевского и др.

Schultz и Dale показали, что отрезок кишки или рог матки сенсибилизированной морской свинки, опущенные в питательную жидкость, к которой прибавлен соответствующий антиген, начинают быстро сокращаться. При этом Dale сделал наблюдения, что если животное предварительно десенсибилизировать, то подобное сокращение не наблюдается.

А. А. Богомолец (1922) анафилактические явления рассматривал как процесс внутриклеточной реакции. Он считал, что при сенсибилизации образовавшиеся антитела остаются в клетках. При повторном введении того же сывороточного антигена последний, соединяясь с антителами в клетках, фиксирует комплемент, представляющий собой комплекс ферментов; наступает инактивация каталитических процессов и нарушается жизнедеятельность клеток, в результате чего развивается анафилактический шок, особенно выражено нарушение клеток нервной системы.

В 1931 г. А. А. Богомолец писал: «Есть все основания думать, что при развитии анафилактического шока блокируется первично физиологическая система соединительной ткани. Явления со стороны, нервной системы и др., вероятно, возникают вторично, как следствие нарушения газообмена и питания соответствующих кле-

точных элементов осуществляется через барьер из соединительной ткани».

Н. Н. Сиротинин (1927) в опытах на животных показал, что под влиянием анафилактического шока происходит угнетение деятельности ретикуло-эндотелиальной системы и падение содержания комплемента в крови. И. Л. Кричевский (1934, 1935) на основании патогистологических исследований высказал предположение, что вследствие взаимодействия антигена с антителом при анафилактическом шоке происходит нарушение степени дисперсности коллоидов протоплазмы клеток. Эти изменения наблюдаются во всех органах, включая и нервную систему.

Что касается отношения анафилаксии к иммунитету, А. А. Богомолец и многие другие авторы считают, что анафилактический шок и реакции иммунитета весьма тесно связаны в своем механизме.

Некоторые авторы пытались показать, в каких клетках преимущественно происходит взаимодействие антигена со специфическим антителом.

А. М. Безредка (1928) считает, что при анафилактическом шоке взаимодействие сенсибилизиногена (антигена) с сенсибилизином (антителом) происходит главным образом в клетках нервной системы и лишь частично в крови. По его мнению, при шоке мы скорее имеем дело с явлением коммоции.

А. А. Богомолец указывал, что в тех случаях, когда клетки насыщены иммунными антителами, избыток последних может выделиться в кровь.

По мнению Н. Д. Стражеско (1936), взаимодействие антигена со специфическим антителом происходит главным образом в элементах мезенхимы, но частично также (в небольшом количестве) и в циркулирующей крови.

В этом отношении интересны опыты Л. Р. Перельмана и М. В. Иконена (1936) на парабиотизированных кроликах. Они брали 2 кроликов, примерно одинакового веса, причем один из них был предварительно сенсибилизирован к сыворотке. Их соединяли посредством брюшного кожно-мышечного анастомоза. Спустя 15—16 суток на стороне, противоположной анастомозу, обоим кроликам или только «нормальному» под кожу вводили разрешающую дозу сыворотки 5 мл. После инъекции у «нормаль-

ного» кролика через 24 часа развивался феномен Артюса — Сахарова. У контрольных (не сенсибилизированных предварительно) парабиотических кроликов сыворотка не вызывала никакой реакции. Авторы делают вывод, что специфические антитела сенсибилизированного животного циркулирующей кровью переносятся нормальному кролику и как следствие у последнего развивается феномен Артюса—Сахарова.

В 1961 г. Л. Р. Перельман писал, что полученные им данные в отношении местной белковой аллергической реакции нельзя переносить на закономерность инфекционной аллергии.

Обобщая изложенное выше, можно предположить, что между гуморальным и клеточным направлением в учении об анафилаксии больших противоречий нет. Н. Н. Сиротинин (1956) справедливо указывает, что «в настоящее время противоречия гуморального и клеточного направления в значительной мере сгладились».

Современное учение о патогенезе анафилактического шока заключается в том, что при сенсибилизации организма происходит повышение возбудимости нервной системы. Процесс возбуждения, вызванный в нервной клетке, остается долго: минуты, часы, дни, а то и годы (И. П. Павлов, 1949). Таким образом, анафилактический шок следует рассматривать как сложную реакцию целостного организма, в процессе которой посредством нервных механизмов вовлекаются все органы и системы на устранение патологических условий, развившихся в результате воздействия сывороточного антигена на сенсибилизированный организм человека или животного.

Физико-химическое направление в учении об анафилаксии. Многие авторы в механизме анафилактического шока придают важное значение физико-химическим изменениям. Исходным моментом в развитии этих работ послужили исследования Bordet, о которых уже было упомянуто выше.

Изучение изменений нормальных сывороток при взаимодействии их с агаром, каолином, сернокислым барием и другими химическими веществами, показало, что появление в сыворотках токсических веществ сопровождается изменением физико-химического состояния коллоидов (помутнение, образование ультрамикроскопических частиц и пр.).

Kopaczewsky (1925) считает, что появление в крови грубодисперсных частиц (мельчайшие хлопья) может вызвать эмболию мелких капилляров, в результате чего и развивается анафилактический шок.

По Lumiere (1924), взвешенные частицы, образующиеся в процессе коагуляции (свертывания), не вызывают капиллярной эмболии, как предполагал Kopaczewsky, а раздражают нервные окончания в эндотелии сосудов и вызывают падение тонуса сосудов.

Пока еще окончательно не выяснена роль гистаминоподобных и холиноподобных веществ в развитии анафилактического шока. Одни авторы (Dale, 1913, и др.) некоторое значение придают гистамину (производное гистидина-аминокислоты, имеющейся во всяком полноценном белке), другие же (А. М. Мелик-Меграбов, 1938) — холиноподобным веществам, в частности ацетилхолину, способному у нормальных животных вызвать шок, напоминающий картину анафилактического, причем более характерного, чем шок гистаминовый и пептонный.

Dale, Feldberg, Fogt (1936) считают, что раздражение нервной системы ведет к появлению ацетилхолина в крови. А. В. Палладин (1946) по поводу физиологической роли ацетилхолина в организме писал: «Нужно думать, что освобождение ацетилхолина является звеном процесса передачи нервных возбуждений».

А. Д. Адо (1947) и его сотрудники показали, что воздействие сывороточных антигенов на мышцы животных при аллергии сопровождается освобождением ацетилхолина. В 1952 г. А. Д. Адо на основании ряда опытов, проведенных на животных, и литературных данных показал, что роль ацетилхолина как «анафилактического яда» незначительна, а холинергические процессы не являются основными в патогенезе анафилактического шока.

Работами А. Д. Адо (1957), Schild (1939), Feldberg (1945), Lacomte (1961) и других авторов установлено, что выход гистамина наблюдается на относительно поздних сроках развития состояния аллергии. Однако реакция, связанная с наличием гистамина в крови, может вызвать нарушение кровообращения целого организма. Поэтому поиски возможностей борьбы с этими реакциями путем применения антигистаминных средств являются весьма актуальными.

Кроме гистамина, в крови и тканях организма при аллергических реакциях освобождается, как указывает А. Д. Адо (1961), до 12 видов биологически активных веществ (гепарин, серотонин, брадикинин и др.).

Известно, что белки (протеины) представляют собой очень сложные высокомолекулярные соединения, отличающиеся друг от друга по количественному и качественному содержанию аминокислот, причем их биологические свойства характеризуются тем, что в процессе обмена веществ химическая структура легко изменяется, т. е. происходит постоянно самообновление (В. С. Тонгур, 1951).

Многочисленные исследования по биосинтезу белка позволяют различать, по мнению М. Ф. Гулого (1963), три основных ступени: 1) активация аминокислот, 2) перенос активированных аминокислот на растворимую рибонуклеиновую кислоту (рРНК) и связывание их с последней; 3) перенос связанных с РНК аминокислот одновременно с самой РНК на микросомные рибонуклеопротеиды, где происходит полимеризация их в белок (М. Ф. Гулый, 1963).

Многочисленными исследованиями (А. Н. Белозерский, А. С. Спирин, 1962; Crick, 1960, и др.) показано, что в специфичности белкового синтеза ведущая роль принадлежит нуклеиновым кислотам. Avery, C. Macleod, M. McCorty (1944) впервые установили, что дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), полученная из бактерий, способна передавать специфическое биологическое свойство.

В 1953 г. A. Hershey и M. Chase показали, что ДНК бактериофага проникает в клетку хозяина после адсорбции вируса на поверхности клетки и что эта ДНК может передаваться дочерним вирусным частицам (цит. по X. Шустер). Приведенные выше опыты являются подтверждением, что наследственные признаки сосредоточены в ДНК.

Многочисленные опыты показывают, что хромосомы клетки играют ведущую роль в передаче наследственных признаков. Молекула ДНК полимерная, каждое звено обладает сложной химической структурой. В каждом звене имеется углеводное основание, например сахар — дезоксирибоза, и, кроме того, одно из четырех оснований: адениновое, гуаниновое, цитозиновое и тими-

новое. В ДНК ядро клетки передает заложенную информацию при помощи специальной рибонуклеиновой кислоты (иРНК), основная часть которой находится в цитоплазме клетки. В синтезе белков в клетке принимают участие цитоплазматические частицы, получившие название рибосом, которые состоят примерно на 50% из рибосомной РНК и на 50% из белка. Активированная аминокислота в виде аминоациладенилата вступает под влиянием специального фермента во взаимодействие с транспортной РНК (тРНК) — так называемая РНК посредник, которая находится в цитоплазме клетки. Для каждой аминокислоты имеется своя тРНК. Следовательно, имеется примерно 20 различных тРНК, соответствующих 20 аминокислотам, входящим в состав белка (Б. И. Збарский, И. И. Иванов, С. Р. Мардашов, 1965).

М. Ф. Гулый (1963) считает правильной точку зрения E. Chargaff, что информация может идти не в одном направлении, т. е. от ДНК к РНК и от последней к белку, а в двух, т. е. и от белка через обмен веществ к нуклеиновым кислотам. Биосинтез белка происходит за счет энергии окислительно-восстановительных процессов и за счет ферментов — ускорителей биологических реакций.

F. Burnet (1964) считает, что ферменты во многом сходны с антителами. Ферменты и антитела — это крупные белковые молекулы, структура которых позволяет им соединяться с другими химическими группировками. Чтобы осуществить катализ, фермент должен специфически соединяться с субстратом. Так же, по мнению Burnet, соединяется антитело с антигеном. Таким образом, взаимодействие антитела с антигеном играет важную роль как в реакции иммунитета, так и в реактивных проявлениях аллергии и анафилаксии.

P. Miescher (1959) считает, что иммунологические реакции не всегда полезны для организма; чрезмерное их развитие иногда ведет к тяжелым аллергическим проявлениям.

Таким образом, решение вопроса о патогенезе аллергических реакций, в том числе и анафилактического шока в свете физико-химических процессов, представляет исключительно важное значение как в практическом, так и в теоретическом отношении, но эта проблема еще полностью не разрешена и нуждается в изучении.

Роль нервной системы в патогенезе анафилактического шока. Многие исследователи в изучении механизма патологической реактивности, в том числе и анафилактического шока, основываются на учении И. П. Павлова и его школы. Организм как единое целое в смысле взаимодействия всех частей с окружающей средой существует в природе благодаря «определенным реакциям живой системы» на внешние раздражители, которые осуществляются преимущественно нервной системой в виде рефлексов.

И. П. Павлов (1937) писал: «Как интенсивность, так и наличие или отсутствие рефлексов прямо зависят от состояния возбудимости рефлекторных центров, а оно в свою очередь находится в постоянной зависимости от химических и физических свойств крови (автоматическое раздражение центров) и от взаимодействия различных рефлексов друг на друга».

Клетки нервной системы очень чувствительны к малейшим изменениям внешней среды, и для их защиты от перенапряжения существует охранительное средство — процесс торможения. Следовательно, деятельность нервной системы осуществляется двумя взаимосвязанными процессами — раздражительным и тормозным.

«Связь коры мозга с „внутренним хозяйством“ организма,— писал К. М. Быков (1939),— вряд ли может быть односторонней, и, доказав воздействие коры мозга на внутренние органы, мы должны ожидать возможности обратных центростремительных влияний внутренних органов на кору». К. М. Быков (1941) и его сотрудники на основании своих исследований показали ведущую роль рецепторных механизмов в регуляции физиологических процессов, а также и в патологических реакциях.

А. Г. Иванов-Смоленский (1950) считает, что в патогенезе внутренних заболеваний имеет основное значение «изменение реактивности высших отделов центральной нервной системы, прежде всего мозговой коры и ближайших к ней подкорковых областей».

Следовательно, нервнорефлекторная деятельность составляет основу не только физиологических процессов, но и защитной функции при патологических реакциях организма, в том числе и в механизме анафилактического шока.

Весьма убедительными работами А. Д. Адо (1952), И. Р. Петрова (1952), А. Н. Гордиенко (1960), С. М. Павленко (1952), В. С. Галкина (1952), Н. В. Голикова (1945), В. С. Киселева (1950) и др. было показано, что в механизме шоковых реакций, независимо от их этиологических факторов, играют ведущую роль нарушения деятельности нервной системы.

Н. Н. Бурденко (1938) писал: «Шок — это результат перевозбуждения нервной системы с последующими расстройствами во всех ее компонентах. Какого бы происхождения ни был шок, никто не отрицает участия вегетативной нервной системы, главного регулятора гемодинамики. В состав вегетативной нервной системы входят так называемые «медиаторы», к которым относится: жидкий вагус, жидкий симпатикус и различные продукты желез внутренней секреции».

Роль нервнорефлекторного фактора в механизме шокового состояния подтверждается еще и тем, что воздействие на интерорецепторы подопытных животных шокогенными веществами в условиях наркоза или выключения нервной системы путем перерезки соответствующих нервных стволов, ведет к ослаблению или полному исчезновению шоковой реакции (Д. Н. Выропаев, 1940; А. Н. Гордиенко, 1950; В. С. Галкин, 1951; А. А. Комендантов,1950; Н. А. Федоров, 1950, и др.).

А. Д. Адо (1952) считает, что более существенным путем вовлечения центральной нервной системы в анафилактический шок является воздействие антигенов на многочисленные чувствительные нервные окончания.

Хорошо известно, что не каждый человек одинаково реагирует на введение чужеродного белка. У некоторых лиц бывает особая чувствительность к сывороточному антигену. Такое состояние организма можно объяснить приобретенными или врожденными индивидуальными особенностями его (сенсибилизация, перенесенные аллергические заболевания, лабильность нервной системы, нарушения гормональных функций и др.). У такого человека сывороточный антиген может вызвать чрезмерное возбуждение рефлекторных центров и как следствие нарушения деятельности высших отделов центральной нервной системы, ведущее к глубокой дискоординации различных органов и систем организма с последующими расстройствами, характерными для анафилак-

тического шока. Таким образом, можно полагать, что сывороточный антиген является раздражителем нервной системы. В процессе сенсибилизации организма повышается возбудимость нервной системы к сывороточному антигену. Повторно введенный сывороточный антиген во взаимодействии с антителами в организме вызывает суммацию раздражений. Эти раздражения при наличии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды могут вызвать чрезмерную возбудимость рефлекторных центров и нарушения деятельности центральной нервной системы. В свою очередь нервные механизмы вовлекают различные органы и системы в процесс устранения патологических условий, возникших в организме. Это значит, как указывает Дурмишьян (1952), что защитные функции в организме возникают с развитием патологического процесса.

Клинические проявления анафилактического шока у человека весьма характерны с точки зрения расстройства нервной системы. Одним из ведущих симптомов анафилактического шока является резкое возбуждение нервной системы с последующим ее угнетением.

Патогенез сывороточной болезни

Вопрос о механизме сывороточной болезни еще и до настоящего времени окончательно не разрешен.

А. Г. Никонов (1948) считает, что термин «сывороточная болезнь» является собирательным в том смысле, что механизмы первого типа сывороточной реакции (анафилаксия) и второго типа (сывороточная болезнь) совершенно различны. Второй тип реакции, по мнению А. Г. Никонова, «есть клиническое проявление измененной реактивности больного под влиянием введенной иммунной сыворотки к возбудителю инфекции и, следовательно, не самостоятельный патологический процесс, а форма ответной реакции на возбудитель». При этом частота и тяжесть второго типа реакции (сывороточной болезни) находятся в прямой зависимости от эффективности сыворотки как лечебного препарата.

Выдвинутые автором положения представляют некоторый теоретический интерес. Однако объяснение патогенеза сывороточной болезни с точки зрения пассив-

ного иммунитета, вне связи с анафилактическими явлениями и без анализа различных внешних и внутренних условий, способствующих возникновению сывороточной болезни, в настоящее время не может быть убедительным. Как уже было сказано выше, давно известно, что нормальная лошадиная сыворотка, вводимая парентерально человеку, может вызвать сывороточную болезнь, как и иммунные сыворотки.

Наши наблюдения 176 случаев (ангины, ларингостенозы и другие заболевания недифтерийной этиологии), когда вводили противодифтерийную лошадиную сыворотку, из которых 59 (33,5%) отмечалась сывороточная болезнь (см. табл. 2) и наблюдения 7 случаев сывороточной болезни, развившейся у здоровых лиц после небольших доз лошадиной сыворотки, введенной с профилактической целью против столбняка, также не позволяют высказаться в пользу изложенного выше мнения А. Г. Никонова.

Есть основание согласиться с мнением тех авторов (В. К. Стефанский, 1929; А. А. Зильбер, 1958; Darier, 1930, и др.), которые считают, что патогенез сывороточной болезни по своей природе родствен патогенезу анафилактического шока.

Весьма существенным является вопрос: имеет ли место в патогенезе сывороточной болезни и анафилактического шока взаимодействие сывороточного антигена с антителами организма?

Как указывает П. Ф. Здродовский (1950), отмечается ряд явлений (специфичность анафилаксии, возможность получения пассивной анафилаксии), которые не дают возможности полностью отрицать образование антител к сывороточному антигену и их значение в генезе сывороточной болезни и анафилактического шока.

Анафилактический шок развивается обычно при повторном введении сыворотки, когда организм уже сенсибилизирован, в таких случаях реакция возникает немедленно или ускоренно.

Не исключается возможность врожденной или приобретенной в процессе жизни «групповой» сенсибилизации организма к лошадиной сыворотке или другим антигенам (аллергенам). В пользу этого предположения можно привести ряд случаев сывороточных проявлений, развившихся у больных немедленно или уско-

ренно после первого введения сыворотки (см. раздел «Профилактика сывороточной болезни»). Сывороточный антиген сравнительно легко вызывает образование у человека антител.

Сывороточная болезнь может возникнуть при первичном введении сыворотки, и для ее развития требуется более длительный скрытый период (в среднем 6—11 дней), в течение которого происходит сенсибилизация организма. В процессе сенсибилизации, как сказано выше, возникает повышенная возбудимость нервной системы к сывороточному антигену. Это выражается в усиленной и ускоренной продукции специфических антител (П. Ф. Здродовский, 1950). Сывороточный антиген к этому времени, как указывает Л. А. Зильбер (1948), еще не исчезает полностью из организма. Под влиянием повторно введенного или длительно воздействующего сывороточного антигена во взаимодействии с соответствующими антителами возникает суммация раздражений нервной системы, которая вызывает явления повышенной чувствительности организма, проявляющейся в различных формах сывороточных реакций.

Клиническая картина сывороточной болезни и анафилактического шока весьма характерна по симптомокомплексу нарушений нервной системы. Как при сывороточной болезни, так и при явлениях анафилаксии наблюдаются такие симптомы, как головная боль, рвота, резкий зуд, ангионевротический отек, понижение сердечно-сосудистого тонуса, возбуждение нервной системы с последующим ее угнетением.

Клиническое течение сывороточной болезни отличается от анафилактического шока тем, что сывороточная болезнь развивается значительно медленнее и ее течение продолжается более длительное время, чем при анафилактическом шоке. Таким образом, использование основных принципов физиологического учения И. П. Павлова дало возможность осветить ряд сложных вопросов патогенеза сывороточной болезни и анафилактического шока. Но еще многие вопросы сывороточных осложнений нуждаются в дальнейшем изучении.

Частота сывороточной болезни в зависимости от индивидуальных свойств организма и факторов внешней среды. Кроме чужеродного белка как основного фак-

тора, который обусловливает возникновение сывороточной болезни, имеются и другие причины, способствующие развитию этой болезни.

Во-первых, имеет значение, была ли сыворотка введена впервые или повторно. Данные наших наблюдений показали, что из 72 больных, ранее лечившихся сывороткой и получавших лошадиную сыворотку при поступлении в больницу повторно, заболели сывороточной болезнью 59 человек, с инкубационным периодом преимущественно от нескольких часов до 2 суток.

Во-вторых, частота сывороточной болезни зависит от количества вводимой сыворотки. Этот факт был отмечен в работах А. А. Борхмана (1900), Б. А. Эгиз и Н. И. Лангового (1906), Л. В. Аксенова (1913), О. И. Молчановой (1916), Е. Х. Ганюшиной и Р. В. Шерман (1936) и др. По данным Е. Х. Ганюшиной и Р. В. Шерман (1936), процент сывороточной болезни при различных формах дифтерии колеблется от 37,4 (дифтерия носа) до 75 (токсическая форма дифтерии).

По нашим данным, при серотерапии 898 больных дифтерией процент сывороточной болезни составлял от 28,5 до 56,2 в зависимости от количества вводимой сыворотки (табл. 2).

Примечание. Титр указанных в таблице противодифтерийных сывороток составлял в среднем от 500 до 1000 АЕ, противодизентерийных — от 400 до 800 АЕ и противостолбнячных — от 500 до 1200.

Из табл. 2 видно, что с увеличением количества вводимой сыворотки увеличивается и число больных сывороточной болезнью.

В литературе имеются указания, что дети в возрасте до года менее восприимчивы к воздействию сыворотки, чем дети более старшего возраста. По данным Е. Х. Ганюшиной и Р. В. Шерман, среднее число заболевших сывороточной болезнью при введении противодифтерийной сыворотки равняется 44,2%, в то время как в возрасте до года заболевают сывороточной болезнью только 30% детей. Относительно низкий процент заболеваемости детей указанного возраста авторы объясняют тем, что в этой группе преобладает дифтерия носа, при которой обычно вводится меньшее количество сыворотки, чем при других формах дифтерии.

ТАБЛИЦА 2

Частота сывороточной болезни в зависимости от количества вводимой лошадиной сыворотки

Основное заболевание	25 мл		50 мл		75 мл		100 мл и больше		Всего		
	количество лиц, получивших сыворотки	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью: абс. число	количество заболевших сывороточной болезнью: %
Дифтерия	137 28,5%	39	323 40,2%	130	310 44,5%	138	128 56,2%	72	898	379	42,2
Скарлатина	—	—	8	5	42	20	127	55	157	80	51,0
Ангина, ларингит и пр.	53	14	69	24	43	14	11	7	176	59	33,5
Дизентерия	—	—	30	6	36	10	50	19	116	35	30,2
Скарлатина и дифтерия	13	4	26	13	19	10	7	5	65	32	49,2
Сибирская язва	—	—	—	—	3	—	38	7	41	7	17,0
Столбняк и др.	—	—	1	—	4	2	56	26	61	28	45,9
Итого	203	57	457	178	457	194	397	191	1514	620	
В %	23,2		36,7		42,4		48,1		41,0		

Однако низкий процент заболеваемости сывороточной болезнью детей в возрасте до года отмечается не только при дифтерии, но и при лечении лошадиной сывороткой других инфекционных болезней: при скарлатине, дизентерии и пр. (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что из 160 детей в возрасте до года, лечившихся лошадиной сывороткой, заболело сывороточной болезнью 45 человек, т. е. 28%. В то же время из 1514 больных, которым проводилась серотерапия, среднее число заболевших сывороточной болезнью составляло 41%. Сравнительно высокий процент (47) проявлений сывороточной болезни наблюдался в возрасте от 8 до 11 лет. Значительно чаще наблюдается сывороточная болезнь и обычно тяжелее протекает у детей с экссудативным диатезом, лимфатической конституцией и страдающих невропатией (В. В. Космачевский).

Что касается снижения процента заболеваний сывороточной болезнью в возрасте от 30 до 40 лет и старше до 31,7, то нужно учесть, что в эту возрастную группу вошло 28 больных сибирской язвой, у которых, по нашим наблюдениям, несмотря на применение больших доз лошадиной сыворотки, сывороточная болезнь развивалась редко.

Снижение сывороточной болезни в грудном возрасте мы не можем объяснить только введением малых доз сыворотки, как это отмечают Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман (1936).

Есть основание согласиться с мнением А. Д. Адо (1951), Н. Н. Сиротинина (1951), И. А. Аршавского (1950), Э. И. Аршавской (1951), Е. Н. Короваева (1951) и др., которые считают, что на ранних этапах онтогенеза имеется высокая устойчивость организма к некоторым токсико-аллергическим воздействиям, в том числе и к чужеродному белку. Н. Н. Сиротинин (1957) на основании своих исследований считал, что правильнее было бы говорить о недоразвитости реактивности. Этим, по-видимому, и можно объяснить сравнительно невысокий процент сывороточной болезни у детей грудного возраста. Известно, что дети этого возраста малоспособны и к другим аллергическим реакциям.

В течение продолжительного наблюдения за клиническими проявлениями сывороточной болезни нами бы-

Основное заболевание	До 1 года		1—3 года		4—7 лет		8—11 лет	
	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью
Дифтерия . . .	78	20	299	131	288	118	125	59
Скарлатина . .	3	2	55	29	47	27	20	8
Дизентерия . .	54	18	26	9	4	2	7	3
Ангины, ларингиты и пр. .	19	2	56	20	47	16	20	9
Скарлатина и дифтерия . .	6	3	34	17	16	6	6	4
Сибирская язва	—	—	1	1	—	—	—	—
Столбняк и др.	—	—	—	—	4	—	9	5
Итого . .	160	45	471	207	406	169	187	88
В % . . .	28,0		44,0		41,1		47,0	

ло отмечено, что в летнее время (июнь—август) сывороточная болезнь встречается сравнительно реже и имеет более легкое течение по сравнению с зимой, весной или осенью (табл. 4 и рис. 1).

Приведенные данные в табл. 4 и в диаграмме (рис. 1) наглядно показывают влияние сезонности на заболеваемость сывороточной болезнью. Если зимой (декабрь—февраль) заболело сывороточной болезнью 159 человек (48,5%) из 328, которым вводили лечебную сыворотку, то в те же годы летом (июнь—август) заболело 127 человек (30,3%) из 419, получивших серотерапию, весной — 144 человека (46%) из 313 и осенью — 190 (46,3%) из 454 человек, получивших лечебную сыворотку. Такая закономерность наблюдается при всех видах инфекции.

ТАБЛИЦА 3

в различные возрастные периоды

12—14 лет		15—19 лет		20—29 лет		30—40 лет и старше		Всего получивших сыворотку	Всего заболевших сывороточной болезнью	
количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью		абс. число	%
42	17	25	12	26	15	15	7	898	379	42,2
10	4	5	2	11	5	6	3	157	80	51,0
1	—	8	1	7	1	9	1	116	35	30,2
7	2	13	3	9	4	5	3	176	59	33,5
—	—	2	1	—	—	1	1	65	32	49,2
1	—	2	—	9	2	28	4	41	7	17,5
6	3	11	7	13	6	18	7	61	28	45,9
67	26	66	26	74	33	82	26	1514	620	
38,8		38,9		44,5		31,7		41,0		

Причина снижения заболеваемости сывороточной болезнью в летнее время, вероятно, связана с более обильным употреблением богатой витаминами пищи (фрукты, овощи) и более длительным пребыванием людей на воздухе.

В своих экспериментальных работах и клинических наблюдениях М. И. Певзнер (1934) и В. Т. Талалаев (1936) указывают на возможность влияния пищевого режима на развитие аллергического состояния организма.

В. Т. Талалаев (1936) установил, что у собак, получающих пищу с углеводной нагрузкой, быстрее развивается состояние сенсибилизации, и, наоборот, пищевой режим с умеренным количеством углеводов приводит организм в состояние десенсибилизации.

Ф. Е. Куркудым (1938) в опытах на морских свинках показал, что у животных, находящихся в камере в условиях пониженного атмосферного давления, отмечается обострение симптомов анафилактического шока. Эти явления он связывает с окислительными процессами. По мнению Ф. Е. Куркудыма, «чем газообмен ниже, тем резистентность выше».

Kämmerer (1936) в своей работе приводит данные Rusznyak, которому удалось установить, что животные (морские свинки) зимой значительно чувствительнее к анафилактическому шоку, чем летом.

Meyer установил, что летом у животных не всегда удается вызвать сенсибилизацию, тогда как зимой сенсибилизация наступала более постоянно (цит. по Kammerer). По мнению автора, это связано с пищевым

ТАБЛИЦА 4

Частота сывороточной болезни в зависимости от времени года

Основное заболевание	Зима XII—II месяц		Весна III—V месяц		Лето VI—VIII месяц		Осень IX—XI месяц		Всего лиц, получивших сыворотку	Всего заболевших сывороточной болезнью
	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью		
Дифтерия	205	99	195	95	210	67	288	118	898	379
Скарлатина	41	24	16	9	27	8	73	39	157	80
Ангины, ларингит и пр.	47	17	52	20	45	11	32	11	176	59
Дизентерия	1	1	3	—	92	30	20	4	116	35
Скарлатина и дифтерия	20	9	12	7	11	3	22	13	65	32
Сибирская язва, столбняк и др.	14	9	35	13	34	8	19	5	102	35
Итого	328	159	313	144	419	127	454	190	1 514	620
В %		48,4		46,0		30,3			46,3	41,0

режимом. Например, если летом давать нормальную, обычную для зимы пищу (кислые овощи), то у животных возникала такая же чувствительность, как и зимой. Если животных в зимнее время кормить щелочным зеленым кормом, то чувствительность их бывает меньше. В этих случаях, по мнению Kammerer (1936), решающее значение имеет кислотно-щелочное равновесие.

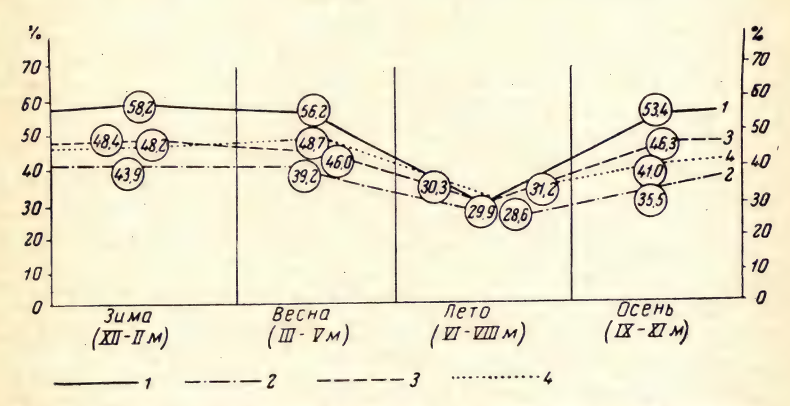


Рис. 1. Частота сывороточной болезни в зависимости от времени года
—— *1* скарлатина; —·—·—· *2* дизентерия и др. инфекции; — — — — *3* все инфекции; · · · · · *4* дифтерия.

В. С. Галкин (1950) в опытах на животных показал, что реактивность целостного организма весьма изменчива и путем воздействия внешних раздражителей (переохлаждение организма, наркоз и пр.) можно искусственно изменить ее в нужном направлении.

Данные наших наблюдений показывают, что меньшая восприимчивость организма к сывороточным реакциям связана главным образом с режимом питания (см. раздел «Профилактика сывороточной болезни»).

Частота сывороточной болезни может также зависеть от вида основного заболевания. По этому вопросу имеются работы, которые касаются в основном двух инфекционных болезней — дифтерии и скарлатины. Так, по данным О. И. Молчановой (1916), сывороточная болезнь при дифтерии отмечается в 56,7%, а при лечении скарлатины — в 64,3% случаев. По другим авторам, процент сывороточной болезни при сывороточном

лечении скарлатины колеблется от 42 (К. М. Глухов, П. П. Садовский и Н. П. Чернов, 1933) до 66 (Л. В. Аксенов, 1913).

Сравнительно высокий процент сывороточной болезни при скарлатине А. И. Молчанова объясняет большим количеством вводимой лошадиной противоскарлатинозной сыворотки. Однако такое объяснение, по нашему мнению, является спорным. Действительно, большие количества лошадиной сыворотки, применяемой с лечебной целью, влияют на частоту сывороточной болезни (о чем уже было сказано выше), но, основываясь только на количественных соотношениях применяемой сыворотки, мы не можем разрешить этот вопрос.

Для сравнения частоты сывороточной болезни в зависимости от вида основной инфекционной болезни и пола нами суммированы данные о 1514 больных, которым проводилась серотерапия при инфекционных заболеваниях (табл. 5).

Из табл. 5 видно, что при лечении больных дизентерией мы применяли такое же количество сыворотки, как и при скарлатине, однако из 116 больных, получивших лошадиную сыворотку, сывороточной болезнью заболели 35 человек (30,1%) тогда как из 157 больных скарлатиной, получивших лошадиную сыворотку, заболело сывороточной болезнью 80 человек (51%).

Сравнительно низкий процент сывороточной болезни наблюдается при лечении лошадиной сывороткой больных сибирской язвой.

Из 41 больного сибирской язвой, несмотря на большое количество вводимой лечебной сыворотки (100—1000 мл), заболело сывороточной болезнью всего лишь 7 человек и все легкой формой.

В. К. Стефанский за свою многолетнюю работу наблюдал сотни больных сибирской язвой, леченных большими дозами лошадиной сыворотки. По его мнению, самый низкий процент сывороточных явлений отмечается именно при этой болезни.

Л. И. Черемушкина (1930) наблюдала 150 больных сибирской язвой, получивших большие дозы противосибиреязвенной сыворотки, и отмечает, что сывороточные явления были незначительны и наблюдаются реже, чем при введении других каких-либо лечебных сывороток.

ТАБЛИЦА 5

Частота сывороточной болезни в зависимости от основного заболевания

Основное заболевание	Мужчины		%	Женщины		%	Всего получивших сыворотку	Всего заболевших сывороточной болезнью, абс. число	%	Средняя доза сыворотки в мл
	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью, абсолютное число		количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью, абс. число					
Дифтерия . . .	448	177	39,3	450	202	45,0	898	379	42,2	65
Скарлатина . .	81	41	50,6	76	39	51,3	157	80	51,0	95
Дизентерия . .	64	16	25,0	52	19	36,5	116	35	30,1	95
Ангины, ларингит и пр. . .	86	29	33,7	90	30	33,3	176	59	33,5	55
Скарлатина и дифтерия . .	32	15	46,9	33	17	51,5	65	32	49,2	60
Сибирская язва	20	3	15,0	21	4	19,0	41	7	17,5	200
Столбняк . . .	17	6	35,3	12	5	41,6	29	11	37,9	170
Ботулизм и др.	18	9	50,0	14	8	57,1	32	17	53,1	165
Итого . .	766	296	38,6	748	324	43,3	1 514	620	41,0	75

В настоящее время как с лечебной, так и с профилактической целью применяется противосибиреязвенный гамма-глобулин.

Наши наблюдения показали, что средняя заболеваемость лиц мужского пола сывороточной болезнью составляет 38,6%, а заболеваемость лиц женского пола — 43,3%. Разница небольшая, всего лишь 4,7%.

Таким образом, приведенные в табл. 5 данные показывают, что частота сывороточной болезни зависит от вида основного заболевания и в меньшей мере от пола.

Частота сывороточной болезни во многом зависит от качества вводимой сыворотки. Известно, что свежая

лошадиная сыворотка дает сравнительно больший процент сывороточных явлений. Кроме того, сыворотка некоторых лошадей сравнительно чаще вызывает сывороточную болезнь у человека (табл. 6).

ТАБЛИЦА 6

Частота сывороточной болезни у больных дифтерией в зависимости от серии вводимой нативной сыворотки

Название сыворотки	№ серии	Количество больных, получивших сыворотку	Количество заболевших сывороточной болезнью	Процент заболевших сывороточной болезнью
Противодифтерийная сыворотка Одесского института микробиологии и эпидемиологии	481;503 508;518	125	74	59,1
Противодифтерийная сыворотка Одесского института микробиологии и эпидемиологии	524	135	48	35,5
Противодифтерийная сыворотка Одесского и Московского институтов	Все серии	898	379	42,2

Из табл. 6 видно, что серии № 481, 503, 508 и 518 по количеству заболевших сывороточной болезнью резко отличаются от серии № 524.

Наши наблюдения показали, что высокое качество сыворотки в смысле снижения количества сывороточных осложнений зависит во многом от времени года (сезона), в период которого была взята кровь у лошади (см. табл. 13).

Наши клинические наблюдения дают основание согласиться с мнением некоторых авторов (В. М. Аристовский, 1949; И. Е. Минкевич, С. М. Фрид, И. Р. Петров, 1950, и др.), которые считают, что на частоту и тяжесть клинического течения сывороточной болезни влияют индивидуальные особенности организма.

Лица с лабильной нервной системой (вегетативной дистонией) и лица, имеющие склонность к аллергичес-

ким заболеваниям (диатез, бронхиальная астма, крапивница, ревматизм и др.), более предрасположены к сывороточной болезни.

Таким образом, частота сывороточной болезни зависит от индивидуальных особенностей организма и факторов внешней среды: от склонности к сенсибилизации, возраста, предрасположенности к аллергическим заболеваниям, нарушения гормональных функций, от качества и количества вводимой сыворотки, возбудимости нервной системы, питания, дефицита витаминов и др.

Патологическая анатомия

Изменения в органах животных, погибших при явлениях анафилаксии, были описаны F. Gay и E. Southard (1908), А. К. Чернецким (1909) и др. Эти изменения характеризуются главным образом резким застоем крови во внутренних органах, кровоизлияниями в результате повреждения эндотелия капилляров и жировым перерождением преимущественно паренхиматозных органов, мышечных волокон и нервов.

Gay и Southard обнаружили у некоторых животных, погибших при явлениях анафилаксии, многочисленные кровоизлияния в слизистую оболочку желудка.

А. К. Черноцкий наблюдал подобные кровоизлияния в желудке сравнительно редко.

Все авторы отмечают частые поражения сердца, по их данным, сердце заметно расширяется; при микроскопическом исследовании обнаружено жировое перерождение мышечных волокон и небольшие капиллярные кровоизлияния. Остановка сердца чаще бывает в диастоле.

В легких наблюдается такая картина: капилляры и сосуды переполнены кровью, в просвете многих альвеол обнаруживаются эритроциты, в плевре сравнительно часто — геморрагии разной величины, но выпота в плевральных полостях не отмечалось. Иногда развивается эмфизема легких.

Изменения со стороны нервной системы характеризуются поражением нервных волокон и самих клеток, сосуды мозговых оболочек и головного мозга переполнены кровью.

В печени наблюдается резкий застой, сосуды переполнены кровью, отмечается жировое перерождение паренхимы.

В почках и надпочечниках наблюдаются явления застоя, клубочки переполнены кровью.

В селезенке изменения, по мнению А. К. Черноцкого (1909), проявляются в резком кровенаполнении пещеристых вен и большом скоплении гемосидерина, главным образом в протоплазме лейкоцитов.

И. Р. Петров и Л. Г. Богомолов (1938), Н. Н. Горев (1936) и другие авторы обращают внимание на резкое нарушение портального кровообращения, на «депонирование» крови в сосудах печени и в портальной вене. Сердце при этом получает меньшее количество крови в единицу времени и не может поддерживать кровяное давление на нормальной высоте.

А. И. Абрикосов (1935) считает, что сосудистая система подвержена различным аллергическим (гиперергическим) изменениям. Он пишет: «Дело идет об универсальной сенсибилизации сосудистой системы».

По мнению А. И. Абрикосова, реактивные процессы проявляются различно. В одних случаях стенки сосудов теряют структуру и превращаются в однородную, гомогенную субстанцию, в других — развивается фибринозное набухание стенки сосудов, она утолщается. Указанные гиперергические изменения сосудов не являются специфическими только для гиперергии, подобные изменения могут встречаться и при других поражениях.

Klinge и Vaubel (1931), Б. И. Мигунов (1935) и др. в экспериментах на животных, погибших при явлениях анафилаксии, обнаружили изменения в сосудах, подобные по морфологической картине изменениям сосудов при аллергических поражениях у человека.

А. И. Абрикосов, Е. Я. Герценберг и С. И. Ладыженская (1935), изучая экспериментально на животных изменения лимфатической системы при явлениях местной анафилаксии, обратили особое внимание на гиперплазию «лимфатическо-лимфоидной» ткани и инфильтрацию ретикулярной ткани лимфатических узлов. В большинстве случаев им удалось обнаружить в синусах лимфоидной ткани скопление полинуклеаров, местами с наклонностью к распаду.

Все патологоанатомические изменения лимфатической системы авторы подразделяют на специфические, свойственные местной анафилаксии, и изменения, которые можно обнаружить и при других заболеваниях. К первой группе, по их мнению, относятся «быстро наступающий «фибриноидный некроз» (или выпадение белка) по ходу стенок синусов и сосудов, а также ретикулярной ткани, появление эозинофилов, лейкоцитарная инфильтрация с наклонностью к распаду форменных элементов, эритрофагия». Ко второй группе авторы относят «гипертрофию ретикулярных клеток, возникшую вследствие повышенного переваривания всасываемых белковых веществ сыворотки и продуктов распада лимфатической ткани». Все эти воспалительные, дегенеративные, гиперпластические процессы вместе создают картину своеобразного «гипертрофического лимфаденита» при явлениях местной анафилаксии.

М. А. Скворцов (1936) описал 2 случая тяжелой сывороточной болезни со смертельным исходом. На секции им было обнаружено: папулезно-геморрагический дерматит, катаральные явления на слизистых оболочках зева, глотки и дыхательных путей, кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, расширение сердца, мелкие очаги геморрагической пневмонии, гиперплазии всех шейных, медиастинальных и бронхиальных лимфатических узлов, венозное полнокровие и отек мозга. В почках в одном случае имел место очаговый интерстициальный нефрит.

Аналогичные патологоанатомические изменения мы наблюдали при вскрытии трупов 2 детей, погибших при явлениях анафилактического шока. На секции были обнаружены катаральные явления и умеренный отек слизистых оболочек зева и глотки, отек и гиперемия головного мозга, особенно серого вещества, дегенеративные изменения паренхиматозных органов, гиперплазия лимфатического аппарата. В одном случае отмечалась мелкоочаговая бронхопневмония.

Таким образом, патологоанатомические изменения, описанные М. А. Скворцовым и другими авторами, а также данные вскрытий погибших больных от анафилактического шока показывают, что при сывороточной реакции поражается прежде всего центральная нервная система. Это подтверждается и клинической картиной.

ТАБЛИЦА 7

Инкубационный период сывороточной болезни при первичном и повторном введении чужеродной сыворотки *(по методу Безредки)*

Название основного заболевания в комбинации с сывороточной болезнью	Количество случаев сывороточной болезни	Для инкубации																			
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й	13-й	14-й	15-й	16-й	17-й	18-й	19-й	20-й
Дифтерия	Первичных 338 . .	—	3	6	10	20	36	53	85	58	24	19	10	4	2	2	1	2	1	1	1
	Повторных 41 . .	20	9	4	4	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Скарлатина	Первичных 77 . .	—	—	—	1	3	5	8	11	8	9	12	6	4	2	3	2	—	1	1	1
	Повторных 3 . . .	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Дизентерия	Первичных 34 . .	—	—	—	2	3	5	2	12	4	5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Повторных 1 . . .	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ангина, ларингит и пр.	Первичных 50 . .	—	1	1	1	1	7	11	16	5	3	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—
	Повторных 9 . .	4	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Скарлатина и дифтерия	Первичных 31 . .	—	—	—	1	2	3	3	6	6	4	3	2	—	—	1	—	—	—	—	—
	Повторных 1 . . .	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Столбняк, сибирская язва и др.	Первичных 31 . .	—	—	—	2	—	5	6	7	6	2	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Повторных 4 . . .	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Итого . . .	Первичных 561 . .	—	4	7	17	29	61	83	137	87	47	40	19	9	4	6	3	2	2	2	2
	Повторных 59 .	28	12	7	6	4	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Данные клинической картины анафилактического шока и тяжелой формы сывороточной болезни вполне соответствуют явлениям чрезмерного раздражения, торможения и в некоторых случаях, конечного исхода — паралича, т. е. истощения нервной системы, как это указывают Н. Н. Бурденко (1938), И. Р. Петров (1947) и др.

КЛИНИКА СЫВОРОТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Реактивные проявления организма, связанные с введением лечебных сывороток, впервые были описаны Hartung (1896), Daut (1897) и А. А. Борхманом (1900). В их работах главное внимание обращалось на патологические изменения кожи, и весь симптомокомплекс носил название «сывороточная сыпь».

Более обстоятельное описание клинической картины сывороточной болезни было дано Pirguet и Schick в 1905 г. С этого времени сывороточная болезнь выделена как отдельная нозологическая единица.

Большой интерес, с точки зрения описания клинической картины сывороточной болезни, представляют работы русских авторов: Б. А. Эгиз и Н. И. Лангового (1906), А. К. Черноцкого (1909), Л. В. Аксенова (1913), О. И. Молчановой (1916), А. А. Колтыпина (1937), Ф. Д. Агафонова (1934), В. К. Стефанского (1929), Е. Х. Ганюшиной и Р. В. Шерман (1936) и др.

Инкубационный период. Продолжительность инкубационного периода сывороточной болезни весьма различна. По данным наших наблюдений, срок инкубации при первичном впрыскивании сыворотки в среднем равняется 6—11 дням, но у отдельных лиц период инкубации бывает от 1 до 20 суток. По некоторым авторам (Pirguet и Schick, 1906, и др.), предельный срок инкубации — до 20 дней. При повторном введении срок инкубации колеблется от наступления немедленной реакции, развивающейся в течение нескольких минут или часов, а иногда и до 6 суток (табл. 7).

Из табл. 7 видно, что при первичном введении лечебной сыворотки наибольшее число заболеваний сывороточной болезнью (73%) приходится на 6—10-й день. При введении противоскарлатинозной сыворотки инкубационный период у большинства больных продолжает-

ся 7—12 дней. При повторном введении наибольшее число приходится на 1—2-й день. Аналогичные данные отмечаются и другими авторами.

По данным О. И. Молчановой (1916), при первичном введении противодифтерийной сыворотки наибольшее количество случаев сывороточной болезни наступает в период от 6 до 12 дней. При повторном введении большая часть случаев сывороточной болезни отмечается на 1—2-е сутки. Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман (1936) в своей работе указывают приблизительно такие же сроки инкубации.

Клинические особенности сывороточной болезни при первичном и повторном введении сыворотки

После введения сыворотки под кожу или в мышцу на месте инъекции часто появляется травматическая реакция в виде умеренной припухлости, слабо выраженной болезненности, а у некоторых больных, особенно у аллергизированных, отмечается местная краснота, которая нередко является противопоказанием к повторному введению сыворотки. Все эти явления обычно исчезают в течение 12—24 часов, иногда задерживаются до 2 суток.

Клиническая картина сывороточной болезни отличачается разнообразием клинических проявлений. При описании клинической картины, отдельных ее форм мы считаем важным остановиться на вопросе уточнения классификации. Мы делим клинические проявления в зависимости от быстроты развития реакции и тяжести процесса на следующие формы.

1. Легкая форма сывороточной болезни, которая наблюдается сравнительно часто. Клинические симптомы этой формы — лихорадка, сыпь, ангионевротический отек, увеличение лимфатических узлов — непостоянны и слабо выражены.

2. Среднетяжелая форма, которая по количеству различных и четко выраженных симптомов является наиболее характерной.

3. Тяжелая форма отличается от указанных выше высокой и длительной температурой, частыми рециди-

вами, наличием кореподобной или геморрагической сыпи, артральгий, синовитов и невралгий.

4. Анафилактическая форма болезни — клинически проявляется в различных вариантах:

а) немедленная реакция, развивающаяся в течение нескольких минут или часов, при этой реакции чаще всего бывает анафилактический шок;

б) ускоренная реакция, развивающаяся в течение от нескольких часов до 1—2 дней и больше, клинически протекающая по типу анафилактического шока, но с менее выраженными аллергическими проявлениями и продолжающаяся более длительное время;

в) двойная реакция — первая возникает немедленно или ускоренно, вторая развивается после сравнительно короткого инкубационного периода (6—7 дней) и клинически протекает так же, как сывороточная болезнь, развивающаяся при первичном введении сыворотки;

г) анафилактическая реакция с характерными общими проявлениями, с локализацией воспалительного процесса на месте введения сыворотки, протекающая по типу феномена Артюса—Сахарова.

Легкая форма. Легкая форма сывороточной болезни встречается наиболее часто. По нашим данным, она наблюдалась у 56,3% больных.

Одним из характерных симптомов легкой формы является появление уртикарной сыпи в первый же день заболевания в виде единичных, зудящих, быстро исчезающих бляшек. Высыпание начинается обычно с места введения сыворотки и может распространиться по всему телу. Форма сыпи разнообразна: круглая, в виде различных фигур, иногда в виде розовых или бледных пятен, окруженных красными венчиками. Сыпь наблюдается до конца болезни, повторные высыпания при легкой форме бывают редко. В некоторых случаях сыпь почти незаметна.

Диагноз у таких больных ставится на основании зуда и увеличенных лимфатических узлов. У 157 больных (45%) наблюдалось повышение температуры до 37—38°, продолжавшееся от нескольких часов до 3 суток. Лимфатические узлы, особенно регионарные, обычно слегка увеличены и нередко болезненны.

Боль в суставах и мышцах, катаральные явления со стороны слизистых оболочек зева при этой форме

почти не наблюдаются. Отеки бывают редко (4,5% случаев).

Продолжительность течения легкой формы сывороточной болезни чаще не превышает 3 суток, но иногда она может затянуться до 5—6 дней. У 6 больных (1,8%) были отмечены рецидивы. Общее состояние больных в основном удовлетворительное. В период высыпания появляются зуд и некоторая раздражительность.

В качестве примера легкой формы сывороточной болезни можно привести следующий случай.

Больной А. О. , 20 лет, поступил в клинику 22/IV. Клинический диагноз: сывороточная болезнь. Во время физкультурных упражнений 14/IV больной поранил ногу, в связи с чем в мышцу левого плеча была введена профилактическая доза (3000 АЕ) противостолбнячной сыворотки по способу Безредки.

Сывороток раньше не получал. В прошлом заболевания отрицает. Иммунизирован против брюшного тифа и паратифов. При осмотре температура 38°. Жалобы на небольшие боли и зуд в области левого плеча. На правой ноге, ниже колена, имеется свежий рубец. На месте и в окружности инъекции отмечается большое пятно бледно-розового цвета и умеренная припухлость. Лимфатические узлы — подмышечные, шейные и подчелюстные — величиной с фасоль и немного болезненны. Тоны сердца чистые, пульс 82 удара в минуту, удовлетворительного наполнения.

23/IV температура 37,6—37,5°. Жалобы на зуд кожи. Высыпала уртикарная сыпь с локализацией на груди, верхних конечностях и меньше на спине.

24/IV лихорадки нет. Сыпь побледнела, зуд прекратился, лимфатические узлы еще прощупываются, но безболезненны.

25/IV все сывороточные явления исчезли, лимфатические узлы прощупываются. Больной выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 24/IV: эр. 4 300 000, л. 5800, э. 5%, п. 4%, с. 61%, лимф. 26%, мон. 4%; РОЭ 6 мм в час.

Артериальное давление 23/IV 112/65 мм ртутного столба.

Моча от 23/IV: удельный вес 1014, белка нет, эпителий плоский — единичные клетки в препарате, лейкоцитов 2 4 в поле зрения.

Реакция Мак Клюра и Олдрича: 23/IV — 45 минут, 25/IV — 55 минут.

Среднетяжелая форма. Среднетяжелая форма сывороточной болезни наблюдалась у 38,9% больных. Эта форма дает наиболее характерную клиническую картину с большим количеством разнообразных и четко выраженных симптомов.

Первые клинические проявления болезни у большинства больных бывают на месте инъекции сыворотки в виде небольшой красноты, зуда и легкой припухлости

регионарных лимфатических узлов. Затем появляется сыпь, лихорадка и другие симптомы. Высыпание развивается часто с места введения сыворотки, затем быстро распространяется по всему телу: на туловище, конечности, лицо и волосистую часть головы. У большинства больных сыпь располагается симметрично. В периоде высыпания обычно наблюдается мучительный зуд и жжение кожи, что нередко тяжело переносится больными. Высыпание носит разнообразный характер, но чаще всего имеет вид уртикарной сыпи с круглыми или неправильными контурами. Нередко элементы сыпи имеют бляшкообразную, плоскую и папулезную форму. Размер их колеблется от чечевицы до пятикопеечной монеты и больше. Цвет сыпи обычно бледно-розовый или красный, иногда наблюдаются большие волдыри бледного цвета, обведенные ярко-красным венчиком (urticaria gigantae). Уртикарная сыпь может сливаться (особенно при расчесах) в большие красные пятна (эритематозная сыпь). Сравнительно редко при среднетяжелой форме сывороточной болезни наблюдается скарлатиноподобное и кореподобное высыпание (см. раздел «Сыпь»).

Все эти формы сыпи могут наблюдаться в различное время у одного и того же больного, причем сыпь имеет ту особенность, что она эфемерна. Нередко наблюдается повторное высыпание. Сыпь держится от 2—3 часов до нескольких дней, в некоторых случаях задерживается до 2 недель и больше.

При среднетяжелой форме иногда наблюдается небольшая гиперемия и отечность мягкого неба, миндалин и слизистой оболочки носа, сравнительно реже отмечается покраснение конъюнктивы.

При появлении сыпи часто имеет место отек лица (особенно век и верхней губы). Нередко отмечаются отеки на верхних и нижних конечностях и реже на туловище — в местах локализации сливной сыпи (см. раздел «Отек»).

Важным симптомом среднетяжелой формы сывороточной болезни является лихорадка. Н. К. Розенберг (1934) в своей работе указывает на падение утренней температуры перед началом сывороточной болезни. Наши наблюдения также показали, что за день до начала сывороточной болезни в большинстве случаев температура утром снижается по сравнению с предыдущи-

ми днями. Затем она обычно быстро повышается, на 2—3-й день достигает максимума — 38—39,5°— и держится несколько дней. У некоторых больных лихорадка может затянуться до 2 недель и больше.

Тип лихорадки обычно ремиттирующий, реже — постоянный, часто наблюдаются рецидивы.

Падение температуры обычно бывает в виде ускоренного лизиса, иногда наблюдается критическое падение.

Регионарные лимфатические узлы часто опухают еще до появления сыпи, что служит важным признаком начала заболевания. В разгаре сывороточной болезни иногда опухают и другие, более отдаленные от места введения сыворотки, группы лимфатических узлов: шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые и др. Величина их достигает в некоторых случаях голубиного яйца и даже больше; на ощупь они умеренно плотные или мягкие, слегка болезненные. При затяжном течении сывороточной болезни лимфатические узлы могут временами уменьшаться, а затем снова увеличиваться; каждое последующее увеличение сопровождается новым высыпанием. В период выздоровления припухлость лимфатических узлов быстро исчезает, не оставляя никаких следов.

При этой форме сывороточной болезни нередко наблюдаются артральгии, чаще всего в суставах верхних и нижних конечностей, значительно реже — в межпозвоночных, грудино-ключичных и тазобедренных суставах. Сравнительно реже бывает поражение суставов в форме синовитов с локализацией главным образом в суставах: коленных, голеностопных и плечевых. Поражение суставов сопровождается сильными болями, которые усиливаются при движении и прикосновении. Боли и поражения суставов обычно усиливаются в период разгара болезни и прекращаются без каких-либо расстройств функции в период выздоровления. У некоторых больных, особенно старшего возраста, отмечаются боли невралгического характера в мышцах конечностей, поясницы и др.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается: учащение пульса, тоны сердца глухие, иногда на верхушке выслушивается непостоянный систолический шум. Артериальное давление может понижаться ниже нормального на 10—12 мм ртутного столба. В легких

иногда выслушиваются сухие хрипы, связанные с появлением бронхита.

Со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно в разгар болезни, могут наблюдаться тошнота, рвота понос, у некоторых больных временное увеличение печени и селезенки.

Сывороточная болезнь в средней тяжести нередко сопровождается легкими функциональными расстройствами нервной системы в виде часто наблюдающихся мучительного зуда, головной боли, небольшого возбуждения, иногда разбитости, плохого настроения, рвоты и др. Характерные изменения наблюдаются со стороны вегетативного аппарата, его периферической части — сосудистой системы, что нередко ведет к изменению кровяного давления, потливости, усилению дермографизма и др.

В крови отмечается лейкопения за счет уменьшения числа нейтрофилов, относительный лимфоцитоз и увеличение числа эозинофилов.

В моче иногда можно отметить следы белка, гиалиновые цилиндры и в редких случаях эритроциты. В первые дни заболевания диурез понижен, цвет мочи насыщен. С наступлением выздоровления диурез повышается.

Продолжительность сывороточных явлений при среднетяжелой форме в среднем от 7 до 14 дней, в единичных случаях болезнь может затягиваться до 3 недель.

Для иллюстрации приводим следующий случай сывороточной болезни.

Больной О. Н., 18 лет, поступил в клинику 6/I, в 1-й день заболевания. Клинический диагноз: сывороточная болезнь.

Из анамнеза выявлено, что в прошлом была малярия и корь. Сыворотки раньше не получал. 1/I в связи с легкой травмой головы получил профилактическую дозу 3000 АЕ противостолбнячной сыворотки. Состояние средней тяжести, температура 38,6°, жалуется на головную боль, мучительный зуд, особенно на месте инъекции сыворотки. Слева под лопаткой, на месте инъекции слабо выраженная краснота и припухлость. Лицо, веки и губы отечны, лимфатические узлы шейные, подчелюстные и в подмышечной впадине слева увеличены — с фасоль и болезненны. Тоны сердца глухие, пульс 106 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения.

7/I и 8/I температура от 38,2 до 40°. Жалуется на головную боль, на боли в суставах верхних и нижних конечностей, мучительный зуд; на коже по всему телу, особенно на груди и верхних конечностях высыпала уртикарная сыпь, бледно-розового цвета, величиной от чечевицы до трехкопеечной монеты, местами сыпь сливается, обра-

зуя большие бледно-розовые пятна. Зев гиперемирован, лицо и верхние конечности отечны. Тоны сердца глухие, пульс 112 ударов в минуту. В легких выслушиваются сухие хрипы.

С 9/I по 12/I температура снизилась до нормальных цифр, сывороточные явления постепенно исчезли. 13/I выписан домой в удовлетворительном состоянии. Вес больного 7/I в разгаре сывороточной болезни, 62,4 кг, при выписке — 59,1 кг. Уменшение веса на 2,3 кг относим за счет бывшего отека.

Кровь от 8/I: эр. 4 820 000, л. 5800, б. 1%, э. 5%, п. 3%, с. 62%, лимф. 25%, мон. 4%; РОЭ 14 мм в час; от 12/I: эр. 4 100 000, л. 6200, э. 3%, п. 4%, с. 67%, лимф. 22%, мон. 4%; РОЭ 7 мм в час.

Артериальное давление 7/I: 96/54 мм ртутного столба. Реакция Мак Клюра и Олдрича: 7/I — 30 минут, 13/I — 62 минуты.

Моча от 7/I: удельный вес 1022, белка нет, лейкоцитов 2—4—6 в поле зрения.

Тяжелая форма. Тяжелая форма сывороточной болезни наблюдалась у 4,8% больных.

Болезнь развивается обычно остро в течение 1—2 дней. Температура нередко достигает 39—40°, тип ее чаще всего ремиттирующий или постоянный, держится она от нескольких дней до 2—3 недель. При этой форме рецидивы наблюдаются чаще.

При тяжелом течении сывороточной болезни сыпь бывает разнообразной формы и высыпает более интенсивно, покрывая все тело, не исключая волосистой части головы. Сыпь появляется в начале болезни, обычно на месте введения сыворотки, чаще всего уртикарной формы, но нередко кореподобной, скарлатиноподобной, папулезной и геморрагической. Последняя форма сыпи развивается в виде петехий и экхимозов с локализацией главным образом на нижних и верхних конечностях. Геморрагическая сыпь появляется на 2—4-й день после высыпания уртикарной или другой формы сыпи и держится более продолжительное время. На месте геморрагической сыпи остается пигментация, наблюдающаяся в течение 5—7 дней.

Слизистые оболочки носоглотки и гортани нередко гиперемированы и отечны, вследствие чего может наступить затруднение дыхания. На слизистой оболочке мягкого неба иногда появляется энантема в виде красных пятен. При тяжелой форме сывороточной болезни может развиться конъюнктивит. Часто отмечаются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей и бронхит. У некоторых больных может развиться пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта часто наблюдаются тошнота, рвота и реже понос. Печень и селезенка нередко увеличены.

Почти у всех больных с тяжелым сывороточным заболеванием наблюдается отек, развивающийся главным образом на лице, верхних конечностях, иногда распространяющийся по всему телу. Отек держится непродолжительное время и с наступлением выздоровления быстро исчезает.

Лимфатические узлы обычно припухают, величина их достигает голубиного яйца, при пальпации болезненны.

Очень часто появляется боль в суставах и мышцах, главным образом верхних и нижних конечностей, нередко она мигрирующего характера. Иногда бывает поражение суставов в виде синовиитов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы те же явления, что и при среднетяжелой форме, но с более тяжелыми расстройствами, выслушиваются глухие тоны, нередко систолический шум. Пульс частый и мягкий. Артериальное давление обычно понижается более значительно.

При тяжелой форме сывороточной болезни, в отличие от среднетяжелой, наблюдаются более характерные функциональные изменения нервной системы: мучительная головная боль, боль по ходу нервных стволов, бессонница, тошнота, рвота; часто отмечается ангионевротический отек, иногда явления менингизма.

Продолжительность течения тяжелой формы сывороточной болезни весьма различна: от нескольких дней до 3 недель.

Таким образом, тяжелая сывороточная болезнь отличается от других форм высокой и длительной температурной реакцией, геморрагической сыпью, частыми поражениями слизистых оболочек, более выраженным функциональным нарушением нервной системы, длительностью течения и сравнительно частыми рецидивами.

Прогноз при тяжелой форме сывороточной болезни в основном благоприятный, однако сывороточные явления значительно осложняют и удлиняют течение основного заболевания.

Для иллюстрации приводим случай тяжелой формы сывороточной болезни.

Больная Т. Е., 17 лет, поступила в клинику 1/VI, на 3-й день болезни. Клинический диагноз: сывороточная болезнь.

Из анамнеза выяснилось, что больная 25/V поранила правую руку металлическим предметом, после чего ей было введено 3000 АЕ противостолбнячной сыворотки. В прошлом заболеваний не отмечает. Иммунизирована против брюшного тифа и паратифов. Сывороток раньше не получала.

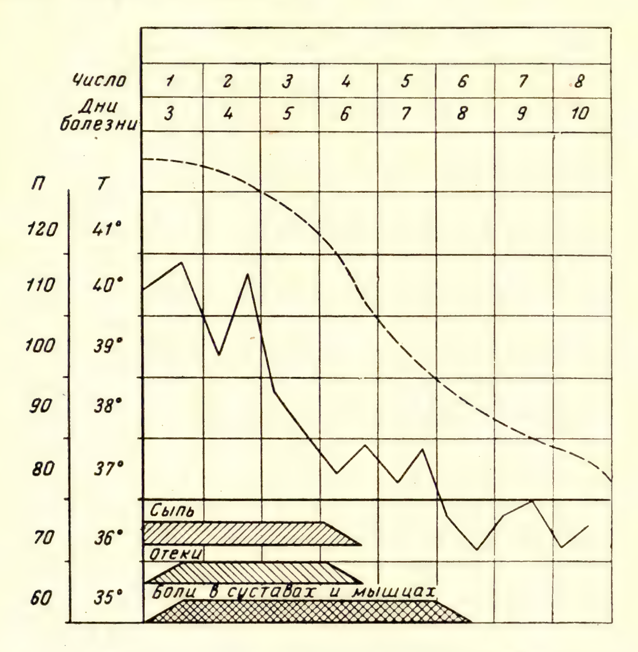


Рис. 2. Температурная кривая при сывороточной болезни. Больная Т. Е.

При поступлении в клинику состояние тяжелое, рана на правой руке очищается от корочек, образуется свежий рубец. Температура 40,9°. Больная угнетена, жалуется на головную боль, зуд, боль в суставах и мышцах нижних и верхних конечностей, а также в нижней части живота, дважды наблюдалась рвота. При осмотре на лице, конечностях и на туловище обильная уртикарная сыпь разнообразной формы, величиной от чечевицы до пятикопеечной монеты, на конечностях интенсивно красного цвета (геморрагическая сыпь), на туловище и груди пятна величиной с ладонь и больше, розового цвета. Слизистые оболочки зева гиперемированы, слегка отечны. Лицо, верхние и нижние конечности отечны. Лимфатические узлы — шейные, подчелюстные, подмышечные и паховые — увеличены, при пальпации болезненны. Тоны сердца глухие, на верхушке выслушивается нежный систолический шум, пульс мягкий,

130 ударов в минуту. В легких единичные сухие хрипы. Живот мягкий, немного вздут, при пальпации в нижней части болезненный. Диурез резко понижен, при мочеиспускании больная отмечает боль. Стул задержан.

2/VI и 3/VI больная угнетена. Кроме тех явлений, которые описаны выше, отмечаются кровянистые выделения из вагины. По заключению гинеколога со стороны половых органов ничего патологического не обнаружено.

С 4/VI по 7/VI явления сывороточной болезни начали постепенно угасать, в первую очередь исчезли сыпь, зуд и отеки, на месте геморрагической сыпи имеются пигментированные пятна. Затем исчезла боль в животе и суставах.

8/VI больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 2/VI: эр. 4 300 000, л. 3200, э. 7%, с. 51%, лимф. 37%, мон. 5%; РОЭ 2 мм в час; от 7/VI: эр. 4 200 000, л. 5300, э. 4%, с 62%, лимф. 31%, мон. 3%. 2/VI в крови тромбоцитов 260 000.

Артериальное давление: 2/VI — 98/52 мм, 7/VI — 100/56 мм. Реакция Мак Клюра и Олдрича: 2/VI — 20 минут, 7/VI — 60 минут.

Моча 2/VI: удельный вес 1023, белка нет, единичные гиалиновые цилиндры в препарате, плоского эпителия мало, лейкоцитов 12—15 в поле зрения (рис. 2).

Описанная выше история болезни представляет типичную клиническую картину основных симптомов тяжелой формы сывороточной болезни.

Анафилактическая форма. Анафилактическая форма сывороточной болезни обычно развивается при повторном введении сыворотки, однако у некоторых лиц возможно развитие анафилактических явлений при первичном введении сыворотки, если они в прошлом подвергались сенсибилизации.

Чем длительнее инкубационный период после введения сыворотки, тем сывороточные явления выражены слабее.

По нашим данным, из 72 больных, получивших лошадиную сыворотку повторно, у 59 были отмечены сывороточные явления, из них у 11 больных — анафилактический шок, у 41 — ускоренная реакция, у 6— двойная реакция и у одного больного — анафилактическая реакция, протекающая по типу феномена Артюса—Сахарова.

Анафилактический шок. Анафилактический шок чаще развивается быстро и бурно; иногда первые клинические симптомы шока — головокружение, боль в области поясницы, ощущение ползания мурашек, одышка — могут проявляться во время введения сыворотки, в таких случаях введение сыворотки немедленно прекра-

щается. У многих больных сразу же после введения сыворотки на месте инъекции появляется бледное пятно (спазм сосудов вследствие нервнорефлекторного раздражения).

Клиническая картина анафилактического шока обычно начинается со стадии возбуждения. Больной беспокойный, лицо бледное, выражает страх; начинает метаться, хвататься за окружающих, просит их помощи. Он жалуется на головную боль, удушье, замирание сердца и др. Дыхание очень частое, поверхностное. Голос быстро меняется, становится хриплым. Голова запрокинута назад.

Кожа и слизистые оболочки очень бледны, иногда цианотичны. Тело и особенно конечности холодные. Лицо, слизистые оболочки зева, верхние и нижние конечности начинают быстро отекать, отмечаются судорожные подергивания, иногда наблюдаются клонические судороги, сухой кашель, чиханье, слюнотечение и даже рвота. Зрачки расширены, слабо реагирует на свет. Температура чаще падает ниже нормы, что является важным отличием от других колойдоклонических шоков. Тоны сердца глухие, пульс частый, слабого наполнения, нередко с трудом прощупывается.

М. И. Рафики (1954) на основании электрографических исследований анафилактического шока у животных путем одновременной регистрации потенциалов коры головного мозга, электрокардиограммы и пневмограммы считает, что при анафилактическом шоке существенное значение имеет асфиксия и связанная с ним аноксия.

Динамика тяжелых анафилактических симптомов в сторону улучшения проявляется тем, что кожные покровы начинают приобретать розовый цвет, часто при этом отмечается высыпание крапивницы, местами сыпь сливается и образует сплошные красные пятна. Одновременно с высыпанием отмечается мучительный зуд. Со стороны желудочно-кишечного тракта иногда наблюдается понос и боль в животе. В дальнейшем появляется боль в суставах и мышцах, чаще в верхних и нижних конечностях.

Лимфатические узлы нередко увеличиваются до голубиного яйца, при пальпации эластичны и болезненны.

Диурез резко понижается, иногда отмечается боль при мочеиспускании.

Грозные явления анафилактического шока продолжаются от нескольких минут до 1—2 часов, иногда и больше, а затем при хорошем исходе у больных наблюдается резкая слабость (разбитость).

Если больного не удается вывести из тяжелого состояния, то вследствие нарастающего торможения может наступить истощение нервной системы; в этом периоде начинается выпадение функции высших отделов центральной нервной системы со всеми вытекающими последствиями. Больной не реагирует на окружающее, кровообращение резко нарушается, пульс прощупать не удается, усиливается расстройство движения, появляется недержание мочи и др., и, наконец, наступает летальный исход. К счастью, подобные случаи наблюдаются редко.

С 1935 по 1964 г. в Одессе зарегистрированы 4 случая смерти от анафилактического шока, причем в двух из них сыворотку применяли в 1935 и 1937 гг. В эти годы профилактика по методу Безредки практическими врачами не всегда проводилась.

Для иллюстрации приводим историю болезни больного, погибшего от анафилактического шока.

Мальчик З. Б., 1 года 7 месяцев, поступил в больницу 9/VI 1950 г., на 2-й день болезни. Клинический диагноз: ларингостеноз и анафилактический шок.

Из анамнеза выяснено, что ребенок болел воспалением легких и ларингитом; лечился амбулаторно. Сывороток раньше не получал, иммунизирован против дифтерии. При объективном обследовании температура 38°, состояние средней тяжести, упитанность хорошая, кожа нормальной окраски, сыпи нет. Слизистые оболочки зева гиперемированы, миндалины отечны, налетов нет, язык чистый. Отмечается лающий кашель и небольшое втяжение надключичных ямок. Границы сердечной тупости в норме; тоны приглушены; пульс 110 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. В легких перкуторно изменений нет, выслушиваются сухие хрипы. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не прощупываются.

9/VI в 11 часов ребенку было введено внутримышечно 0,5 мл противодифтерийной сыворотки (750 АЕ) по способу Безредки (серия № 9, госконтроль 1236). Не прошло и пяти минут после введения сыворотки, как у ребенка наступили явления анафилактического шока. Больной беспокоен, мечется. На месте инъекции сыворотки образовалось бледное пятно, затем появились побледнение и цианоз слизистых оболочек и кожи. Дыхание частое, поверхностное, наступил приступ кашля. Зрачки расширились, взор неподвижный. Пульс прощупать не удается. Конечности холодные. Временами наблюдаются судорожные подергивания. Наконец, ребенок ослабел, голова склонилась на бок, руки повисли вниз. Больному сделаны инъекции кофеина, камфарного масла и адреналина 1 мл (1 : 1000) под

кожу. Кроме того, раствор адреналина 1 мл (1 : 1000) введен в сердце. Верхние и нижние конечности обложены грелками. Применялись кислород, искусственное дыхание. Однако предпринятые меры не дали эффекта. Ребенок спустя 30 минут от начала введения сыворотки скончался.

На вскрытии установлено следующее:

1. Острый отек слизистой оболочки гортани, двусторонняя мелкоточечная бронхопневмония, гиперплазия лимфатического аппарата и зобной железы, общий венозный застой.

2. Острый отек слизистых оболочек гортани, возникший в результате инфекционного состояния ребенка, что могло дать основание заподозрить заболевание дифтерией. В связи с подозрением на заболевание дифтерией, назначение врача в отношении введения противодифтерийной сыворотки следует считать обоснованным.

3. Надо полагать, что смерть ребенка наступила в результате анафилактического шока в связи с введением противодифтерийной лошадиной сыворотки.

4. Наличие у ребенка так называемой зобно-лимфатической конституции, согласно имеющимся литературным данным, могло явиться предрасполагающим моментом для развития анафилактического шока.

Заключение комиссии, назначенной администрацией больницы для расследования причины внезапной смерти показало.

1. Ребенок был доставлен в тяжелом состоянии с явлениями острого стеноза гортани.

2. Наличие у ребенка явлений стеноза (лающего кашля, покраснения и отека миндалин, а также глотки, втяжения югулярной и надключичной ямок) давало основание предположить первичный дифтерийный круп.

3. Это предположение давало основание для введения противодифтерийной сыворотки, которая была назначена еще в приемном покое и не была отменена опытным палатным врачом.

4. Сыворотка была введена по способу Безредки в количестве 0,5 мл.

5. Эту же сыворотку (серия № 9, госконтроль 1235) получили и другие двое детей без побочных явлений.

6. Сейчас же после введения сыворотки в количестве 0,5 мл наступили явления побледнения кожи и слизистых оболочек, расстройство дыхания, цианоз, потеря сознания и судорги, и ребенок через 30 минут скончался.

7. В отделении были приняты необходимые меры для спасения ребенка. Было сделано назначение камфары и кофеина под кожу, введение раствора адреналина в сердце, искусственное дыхание и др.

8. На основании клинических проявлений и данных вскрытия надо полагать, что смерть наступила от анафилактического шока, которая наблюдается при введении сыворотки очень редко (1 на 10 000—20 000 случаев).

9. Наличие у ребенка обнаруженных на секции резко увеличенной зобной железы, а также значительного увеличения других лимфатических узлов, фолликулярного аппарата кишечника, согласно имеющимся литературным данным, является предрасполагающим моментом для развития сывороточной болезни и анафилактического шока.

Приведенная выше выдержка из истории болезни показывает, что лошадиная сыворотка у некоторых больных может вызвать тяжелейшие осложнения. Поэтому при введении сыворотки с профилактической целью требуется умение и большая осторожность. Необходимо в каждом отдельном случае подходить к больному строго индивидуально, тщательно собирать анамнез, учитывать показания и противопоказания к введению сыворотки, широко пользоваться методом профилактики (см. раздел «Профилактика сывороточной болезни»).

А. А. Колтыпин писал: «Нам не приходится теперь, как прежде, вести пропаганду в области иммунобиологических методов, скорее иногда приходится бороться с грубым упрощенчеством в этой области, когда лечение инфекционной болезни... сводят нередко к самой примитивной идее — безудержному вливанию огромных количеств сыворотки («иммунных тел»), даже не интересуясь вопросом, а какие же вещества с «иммунтелами» вводятся в организм, что с ними там происходит и как на них организм реагирует».

Большинство авторов (В. К. Стефанский, 1936; И. П. Андрезен, 1938, и др.) по вопросу о частоте смертельных исходов после введения лошадиной сыворотки приводит статистические данные г. Мюнхена, касающиеся 110 000 человек, получивших сыворотку. Эти данные показали, что в связи с введением лошадиной сыворотки можно ожидать летальность один на 3000 (0,03%).

Park (1928) сообщил о 2 случаях смерти от шока на 50 000 лиц, получивших лошадиную сыворотку.

Waldbott (1922) наблюдал 8 случаев анафилактического шока с летальным исходом после внутримышечного введения лошадиной сыворотки. При этом автор отмечает, что только у 3 больных при собирании анамнеза можно было обнаружить семейное отягощение. Заслуживает внимания тот факт, что у 2 из погибших больных предварительно проделанная кожная аллергическая проба на повышенную чувствительность к сыворотке была отрицательной.

За период наших наблюдений с 1935 по 1964 г. летальность от анафилактического шока в результате применения с лечебной и профилактической целью ло-

шадиной сыворотки составляет приблизительно 1 на 10 000 (0,01%).

Анафилактическая (ускоренная) реакция. Анафилактическая реакция развивается после повторного введения сыворотки в течение сравнительно короткого инкубационного периода (от нескольких часов до 1—2 дней и больше) и протекает по типу анафилактического шока, но не так бурно и продолжается более длительное время. Вначале на месте введения сыворотки появляется красное или бледное пятно (спазм сосудов); почти одновременно образуется местный отек и зуд. Затем наблюдается возбужденное состояние, раздражительность, иногда судорожное подергивание, одышка и др. Больные часто отмечают чувство ползания мурашек. Голос меняется, становится хриплым. Появляются отеки на лице, слизистых оболочках зева и носа, на конечностях и реже — на туловище.

Наблюдается более интенсивное высыпание уртикарной сыпи, которое проявляется мучительным зудом. У некоторых больных отмечается геморрагическая сыпь. Слизистые оболочки гиперемированы, иногда кровоточат. Наблюдается боль в суставах и мышцах. Такой тип реакции может продолжаться до 2—3 суток и больше, в конце реакции отмечается слабость (разбитость) и, как правило, наступает выздоровление.

Для иллюстрации приводим один случай анафилактической (ускоренной) реакции.

Больная П. И., 44 лет, врач по профессии, лечилась дома. Клинический диагноз: анафилактическая реакция.

4/III на работе в связи с ранением левого колена в 17 часов больной было введено в правую ягодицу 0,5 мл противостолбнячной сыворотки по способу Безредки. Через несколько минут на месте инъекции появилась небольшая припухлость, краснота и зуд. Не обратив должного внимания на предварительные симптомы, указывающие на повышенную чувствительность к лошадиной сыворотке, в 19 часов по требованию больной, ей было введено в правую бедренную мышцу дополнительно 1 мл противостолбнячной сыворотки (2000 АЕ).

В прошлом болела ревматизмом, экссудативным плевритом, туберкулезом легких, дифтерией, осложнившейся после серотерапии сывороточной болезнью.

Через несколько часов после второго введения сыворотки на месте инъекции появились отек, зуд и краснота, которые постепенно усиливались. Больная ночь провела беспокойно.

5/III утром температура 35,8°. Больная возбуждена и беспокойна, жалуется на мучительный зуд, боль в суставах, одышку и замирание сердца. Лицо и шея отечны. Диурез резко понижен. За сутки собрано

около 100 мл мочи. На коже по всему телу, включая волосистые части, ладони и подошвы ног, высыпала обильная уртикарная папулезно-пятнистая сыпь ярко-розового цвета. Слизистые оболочки зева гиперемированы, отечны. Голос хриплый. Тоны сердца глухие. Пульс 120 ударов в минуту, слабого наполнения. В 13 часов появилась рвота и схваткообразная боль в нижней части живота. Вечером температура 36,2°. Состояние тяжелое, появились кровавый понос, маточное и носовое кровотечение.

6/III состояние значительно улучшилось, сывороточные явления быстро исчезли, отмечается только резкая слабость. Больная через каждые 4 часа получала внутримышечно 1 мл раствора адреналина (1 : 1000), кофеин и хлористый кальций внутрь.

7/III состояние удовлетворительное. Наблюдалась умеренная слабость.

Этот случай представляет типичную картину анафилактической (ускоренной) реакции.

Двойная сывороточная реакция. Двойная сывороточная реакция характерна тем, что клиническая картина после введения сыворотки может развиться немедленно и протекать по типу анафилактического шока или анафилактической реакции, а затем после 6—7 дней инкубационного периода возникает обычная сывороточная болезнь той или иной формы. Для иллюстрации приводим случай двойной сывороточной реакции.

Больная Ч. Е., 47 лет, поступила в клинику 30/VIII, на 5-й день болезни. Клинический диагноз: карбункул носа и анафилактическая реакция. В прошлом болела только мигренью, другие заболевания отрицает. Сывороток раньше не получала.

31/VIII больной в связи с развившимся карбункулом носа, введено в правую подключичную область 12 000 АЕ противостафилококковой сыворотки (серия № 70—1) по способу Безредки. Через 30 минут после введения сыворотки больная начала жаловаться на одышку, ощущение ползания мурашек, замирание сердца. На месте введения сыворотки отмечается припухлость и бледность. Кожные покровы и слизистые оболочки бледны. Верхние и нижние конечности холодные. Температура снизилась с 38,3 до 36°, тоны сердца глухие, пульс 126 ударов в минуту, аритмичный, слабого наполнения, отмечались позывы на рвоту. Через 10 минут у больной появились признаки беспокойства, металась, голос изменился — стал сиплый, просила помощи. Отмечалась сильная одышка. Тело, особенно конечности, холодные.

Больной введено под кожу 1 мл адреналина (1 : 1000) и 1 мл 10% раствора кофеина; нижние конечности согревались грелками.

Через 50 минут состояние больной улучшилось, пульс стал прощупываться лучше. Бледность кожных покровов постепенно исчезла. На груди и верхних конечностях появились пятна розового цвета и сыпь уртикарного характера. Лицо, конечности и кожа груди отечные, отмечался зуд. Лимфатические узлы увеличены и болезненны.

Через 3 часа от начала введения сыворотки сывороточные явления начали угасать: сыпь исчезла, затем исчезли отеки, температура

повысилась до 37°. Наблюдалась сильная слабость (разбитость). У больной раньше времени появилась менструация. Тоны сердца приглушены, пульс 106 ударов в минуту. Со стороны легких и других внутренних органов изменений нет. С 1/IX по 6/IX никаких сывороточных явлений не отмечалось. Температура была субфебрильной, по-видимому, за счет заживающего карбункула носа.

С 7/IX по 9/IX температура повысилась до 39°, больная жалуется на головную боль, мучительный зуд и боли со стороны шейных и подмышечных узлов. На туловище, лице, верхних и нижних конечностях высыпала зудящая сыпь — крапивница. Появилась рвота. Тоны сердца глухие, пульс частый и слабого наполнения. Со стороны легких и других внутренних органов изменений нет. Из носа выделяется гной. Инфильтрат в наружной части носа почти исчез.

С 10/IX состояние улучшилось, сывороточные явления постепенно исчезли. 18/IX выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 1/IX: эр. 4 360 000, л. 16 400, п. 3%, с. 79%, лимф. 15,5, мон. 2,5%; РОЭ 11 мм в час; от 10/IX: эр. 2 080 000, л. 6600, э. 6%, п. 1%, с 75%, лимф. 18%, мон. 3%; РОЭ 10 мм в час; от 16/IX: л. 6700, э. 3%, п. 2%, с 75%, лимф. 17%, мон 3%. Тромбоцитов 8/IX 220 000 в 1 мм³; 17/IX—260 000 в 1 мм³.

Моча от 31/VIII: удельный вес 1018, белка 0,033‰, плоского эпителия немного, лейкоцитов 3—5 в поле зрения.

Этот случай интересен в том отношении, что у больной наблюдалась двойная сывороточная реакция: первая — немедленная — анафилактический шок, а затем спустя 7 суток развилась сывороточная болезнь средней тяжести.

Анафилактическая реакция (феномен Артюса — Сахарова). Анафилактическая реакция характеризуется общими реактивными явлениями (головная боль, высокая температура и др.) и выраженным воспалительным процессом на месте введения сыворотки и клинически протекает по типу феномена Артюса — Сахарова.

Для иллюстрации приводим случай местной анафилактической реакции.

Больная Т. Е., 24 лет, поступила в клинику 15/VII, на 3-й день болезни. Клинический диагноз: столбняк и местная анафилактическая реакция. Из анамнеза выяснено, что в прошлом болела воспалением легких. Сыворотку раньше не получала. 15/VII и 16/VII больной в связи с заболеванием столбняком было введено внутримышечно 100 000 и 50 000 АЕ противостолбнячной сыворотки (серия № 11) по способу Безредки. Однако состояние не улучшилось.

24/VII, на 9-й день после первой инъекции сыворотки, дежурным врачом было введено в брюшную мышцу дополнительно 50 000 АЕ той же сыворотки. Через 2—3 часа на месте введенной сыворотки появилась мучительная боль. При осмотре на месте введения сыворотки в первое время отмечалось большое бледное пятно величиной с ладонь (спазм сосудов).

С 25/VII по 29/VII температура по вечерам повышалась до 39°. Больная все время жалуется на мучительную боль в области живота справа. На месте введения сыворотки отмечается инфильтрат красного цвета, величиной с ладонь взрослого человека, в центре — темное пятно величиной больше пятикопеечной монеты. При пальпации отмечается плотность и сильная боль. На туловище появились единичные элементы уртикарной сыпи, которые наблюдались в течение нескольких часов, а затем исчезли. Лимфатические узлы, особенно паховые, увеличены и болезненны.

30/VII лихорадки нет. Состояние лучше. Симптомы столбняка исчезли. В области живота на месте инъекции пятно с каждым днем бледнеет и уменьшается и 5/VIII совершенно исчезло.

Кровь от 28/VII: л. 9600, э. 1%, п. 1%, с. 88%, лимф. 8%, мон. 2%; РОЭ 14 мм в час. Моча без патологических отклонений.

Этот случай является примером в том отношении, что лечебную сыворотку необходимо вводить в течение первых 7 дней от начала первой инъекции. Впрыскивание сыворотки на 9-й день после первой инъекции было сделано с опозданием, так как за этот период наступила сенсибилизация, вследствие чего и развилась анафилактическая реакция по типу феномена Артюса — Сахарова.

Клинические особенности сывороточной болезни при применении очищенных сывороток

Наблюдения показали, что качество применяемых иммунных сывороток влияет на частоту сывороточной болезни (см. табл. 6). При применении противодифтерийных сывороток, очищенных водным диализом и ферментацией, было констатировано снижение количества сывороточных осложнений и значительное уменьшение тяжелых форм сывороточной болезни (Ф. К. Иванов, 1953, 1959).

Из 743 больных дифтерией, лечившихся противодифтерийными сыворотками, очищенными методом водного диализа и ферментацией, сывороточная болезнь наблюдалась у 225 человек (30,3%), из них легкой формой — у 149 (66,2%), среднетяжелой — у 70 (31,1%) и тяжелой у 6 человек (2,7%). Таким образом, применение очищенных сывороток является перспективным с точки зрения как снижения процента сывороточной болезни, так и уменьшения тяжелых форм этого заболевания.

Недостаток очищенных противодифтерийных сывороток заключается в том, что у некоторых больных на

месте их введения развивается припухлость, местная гиперемия и боль, нередко повышается температура. Эта реакция возникает в течение нескольких минут после введения сыворотки и может продолжаться от 12 до 48 часов.

Другие лечебные сыворотки, примененные нами за последние годы при лечении столбняка, сибирской язвы и ботулизма, обычно давали небольшое снижение сывороточных осложнений, например из 25 больных, лечившихся противостолбнячной сывороткой, у 12 развилась сывороточная болезнь.

Для иллюстрации приводим случай сывороточной болезни, развившейся в результате применения очищенной сыворотки.

Мальчик В. А., 1 года 3 месяцев, поступил в больницу 10/II, на 3-й день болезни. Клинический диагноз: дифтерия зева и сывороточная болезнь. Из анамнеза выяснено, что ребенок в прошлом перенес коклюш, дизентерию, грипп и ангину. Сывороток не получал. При осмотре температура 39,2°, состояние средней тяжести. Слизистые оболочки зева гиперемированы, отечны, на миндалинах имеются налеты серо-белого цвета. Границы сердечной тупости в норме, тоны приглушены. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 122 удара в минуту. В легких везикулярное дыхание. Живот мягкий, селезенка не прощупывается.

11/II в 16 часов внутримышечно введено 40 000 АЕ противодифтерийной сыворотки, серия № 44, госконтроль 2174, Диаферм-3. Через 30 минут на месте введения сыворотки развился болезненный отек и краснота. Температура повысилась до 40°. Тоны сердца глухие. Пульс мягкий, слабого наполнения, 140 ударов в минуту. Отек очень болезненный. Участок красноты величиной с ладонь взрослого человека.

С 13/II по 16/II температура в пределах нормы, состояние значительно улучшилось. Миндалины от налетов очистились. Отек и краснота на месте введения сыворотки слабо выражены.

С 17/II по 23/II температура в пределах 38—39°. Состояние средней тяжести. Появилась рвота. Ребенок беспокоен, капризный, плохо спит. Отмечается зуд. На коже по всему телу обильная уртикарная сыпь. На месте введения сыворотки большие красные пятна величиной с пятикопеечную монету и больше. Слизистые оболочки зева гиперемированы. Лицо пастозное. Тоны сердца приглушены, пульс мягкий, 140 ударов в минуту. Ребенок получал димедрол по 0,01 г 3 раза в день, аскорбиновую кислоту, 5% раствор хлористого кальция внутрь.

24/II температура нормальная, сыпи нет. Состояние значительно лучше, сывороточные явления исчезли. Лимфатические узлы еще прощупываются и слегка болезненны. 25/II ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 11/II: л. 19 600, э. 1%, п. 4%, с. 58%, лимф. 31%, мон. 6%; РОЭ 6 мм в час; 21/II: л. 5100, э. 1%, п. 1%, с. 43%. лимф. 52%, мон. 3%; 11/II из зева выделены бактерии дифтерии.

В приведенном случае на месте введения очищенной сыворотки развился болезненный отек и краснота. Одновременно повысилась температура. Эти явления наблюдались в течение 30 часов, а затем через 6-дневный инкубационный период развилась обычная сывороточная болезнь.

В заключение необходимо отметить, что при применении очищенных сывороток наблюдается сравнительно меньшее количество тяжелых форм сывороточной болезни, а также некоторое снижение процента сывороточных осложнений.

Анализ основных симптомов сывороточной болезни

Основные симптомы сывороточной болезни и анафилактической реакции клинически проявляются в той или иной степени в зависимости от изменений реактивности организма, возникающих под влиянием сывороточного антигена, а также неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды.

Сывороточный антиген при наличии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды может вызвать раздражение рецепторного аппарата и, прежде всего, кровеносных сосудов (А. Д. Адо, 1950, и др.), вследствие чего развивается чрезмерная возбудимость рефлекторных центров.

Интенсивность рефлекса, как отмечает И. П. Павлов (1937), зависит от состояния возбудимости рефлекторных центров, а она в свою очередь находится в постоянной зависимости от химических и физических свойств крови.

А. Г. Иванов-Смоленский (1950) отмечает, что вследствие изменения реактивности высших отделов центральной нервной системы, развившегося под влиянием патологических условий, наблюдаются две основные тенденции: а) обнаружение защитных нервных механизмов, направленных на охрану высших отделов головного мозга от угрожающих им из внутренней среды организма вредоносных влияний (истощение, отравление, разрушение и т. п.); б) возникновение защитных нервных механизмов, мобилизующих в функциональном отношении вегетативную нервную систему на устране-

ние патологических условий, возникших во внутренней среде организма.

Н. В. Голиков (1945) по вопросу о функциональных изменениях нервной системы при развитии шоковых состояний, рассматривает симптомокомплекс шока как «расстройство регуляции системных процессов организма... под влиянием нервнорефлекторных и гуморальных факторов, шокогенного раздражения прежде всего в сенсорных и вегетативных центрах».

Таким образом, речь идет как бы о едином целом в смысле взаимодействия всех частей организма, направленных на устранение патологических условий, возникших во внутренней среде. В борьбе организма с болезнетворными агентами ведущая роль принадлежит нервной системе.

Но необходимо отметить, что и другие органы и системы организма, объединенные нервной и гуморальной связью, не пассивны в борьбе с патологическим процессом.

Н. Е. Введенский (1901) указывает, что «центральная нервная система является регулятором всех отправлений организма, но нельзя забывать, что регуляторные периферические аппараты не суть сами по себе пассивные... что они все обладают самостоятельной раздражительностью, пусть меньшей, чем нервная система».

Касаясь клинического течения анафилактического шока и тяжелой формы сывороточной болезни, следует отметить характерное фазное развитие нарушений нервной системы. В начале реакции обычно отмечается возбуждение: больные беспокойны, раздражительны, плохо спят, затем наступает фаза торможения и в конце сывороточных явлений — угнетение или резкая слабость (разбитость).

Известно, что одним из грозных симптомов сывороточной реакции является расстройство гемодинамики (падение артериального давления, ослабление пульса и др.). Хорошо известно, что антиген может воздействовать на сосудистые рецепторы и рефлекторным путем влиять на изменения тонуса сосудов и сердечную деятельность (А. Д. Адо, 1952). И. Р. Петров и Л. Г. Богомолов (1938), Н. А. Федоров (1950) и др. указывают, что при шоке вследствие сердечно-сосудистой недостаточности развивается депонирование крови в сосудах

печени и малом круге кровообращения. Н. А. Федоров отмечает две фазы изменений: в начале анафилактического или гемотрансфузионного шока ускорение кровотока, затем сменяющееся замедлением.

И. Р. Петров (1936) на основании своих опытов сделал заключение, что центральная нервная система принимает участие в развитии нарушений кровообращения при анафилактическом шоке. Но в то же время, по его мнению, изменения кровообращения на периферии могут развиваться и при условии выключения центральной нервной системы.

Н. Н. Горев (1936) на основании опытов на собаках показал, что сосудистые расстройства при анафилактическом шоке возникают вследствие периферического воздействия антигена на сосудистую стенку, вызывая сокращение ее гладкомышечных элементов. Сосудистый спазм при шоке уменьшает кровенаполнение почек, селезенки и затрудняет отток крови из печени в большой круг кровообращения, что ведет к застою крови в печеночно-портальной системе. А. А. Богомолец (1936) писал: «Исключительно убедительные опыты Горева и Петрова свидетельствуют, что нервный компонент в форме интрамуральной нервной системы не может быть исключен и его реакция является исходным моментом шока».

Данные наших клинических наблюдений показывают, что при анафилактическом шоке и при тяжелых формах сывороточной болезни обычно отмечается нарушение гемодинамики. Это подтверждается и патологоанатомическими исследованиями (см. раздел «Патологическая анатомия»).

У больных в начале анафилактического шока, а также при тяжелой форме сывороточной болезни наступает резкое возбуждение, одновременно развивается и возбуждение сердечной деятельности, пульс в начале заболевания учащается (фаза возбуждения), затем артериальное давление быстро понижается, пульс становится мягким, иногда настолько слабо выраженным, что его не удается прощупать. Больные в этот период пассивны, отмечают резкую слабость — разбитость (фаза торможения и угнетения нервной системы).

Сывороточная болезнь в отличие от анафилактического шока часто протекает с высокой температурой.

Как при сывороточной болезни, так и при анафилактических явлениях характерны такие симптомы, как головная боль, тошнота, иногда рвота, появление сыпи, мучительный зуд, выраженный дермографизм, ангионевротический отек, увеличение лимфатических узлов, боль в суставах и в мышцах, а также боль по ходу нервных стволов, потливость и др.

Все эти симптомы клинически проявляются в различной форме, в зависимости от степени нарушения нервной системы.

Лихорадка. Это сложная реакция организма, проявляющаяся повышением температуры тела, возникающая под влиянием воздействия разнообразных раздражителей (инфекция, продукты распада тканей и др.). Лихорадочная реакция сопровождается изменениями обмена веществ, частыми сдвигами со стороны центральной нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, секреторной и экскреторной функций (Н. П. Веселкин, 1960).

Лихорадочная реакция чаще всего связана с инфекционными болезнями, с действием на организм токсинов и продуктами распада бактерий, а также образование пирогенов (вследствие воспалительных изменений) из поврежденных тканей и распавшихся полиморфноядерных лейкоцитов (Е. Аткинс, 1958; У. Вуд, 1962).

Лихорадочные реакции нередко возникают и при неинфекционных заболеваниях, например невротические (кровоизлияния, травмы головного мозга, солнечный удар), аллергические заболевания (сывороточная, медикаментозная болезнь), тиреотоксикоз и др.

В основе лихорадочной реакции лежит физиологическая перестройка центров теплорегуляции, возникающая при раздражении последних пирогенными веществами. Изменения в нервных центрах предшествуют повышению температуры тела и обусловливаются увеличением активности гипоталамической области (образование в центрах гипоталамуса очага с преобладанием возбуждения) (П. Н. Веселкин, 1957, 1960).

Лихорадка при сывороточной болезни является одним из характерных симптомов этого заболевания.

По мнению Pirquet и Schick (1906), лихорадка при сывороточной болезни встречается чаще, чем сыпь, что противоречит нашим данным.

По нашим наблюдениям, на 620 больных сывороточной болезнью, лихорадка была у 74,7%, тогда как сыпь у 98,9%. Данные, аналогичные нашим в отношении частоты сыпи по сравнению с лихорадкой, приводятся в работах Ф. Д. Агафонова (1934), Е. Х. Ганюшиной и Р. В. Шерман (1936) и др.

Температурная кривая при сывороточной болезни не имеет определенной закономерности. Тип лихорадки чаще субфебрильный и ремиттирующий и реже постоянный или интермиттирующий. Температура повышается чаще всего остро и может наблюдаться повышенной от нескольких часов до трех недель. При волнообразном течении сывороточной болезни нередко отмечается и волнообразный тип температурной кривой.

Pirquet и Schick (1906) указывают, что лихорадка продолжается до окончания клинических явлений сывороточной болезни. По нашим данным, некоторые симптомы сывороточной болезни (боль в суставах, увеличение лимфатических узлов, слабость, потливость) могут клинически проявляться еще 2—3 дня после падения температуры до нормы.

Рецидивы при сывороточной болезни нами наблюдались в 15,8% случаев.

У детей в возрасте до 14 лет лихорадка отмечалась чаще (75,3%), чем у лиц в возрасте от 15 лет и старше (70,6%). Других существенных отклонений как в продолжительности лихорадочного периода, так и в количестве рецидивов при сывороточной болезни между возрастными группами не наблюдалось.

Температура обычно падает в виде короткого лизиса и в редких случаях — критически.

Для иллюстрации приводим различные варианты температурных кривых, наблюдаемых при сывороточной болезни.

1. Мальчик П. Д., 4 лет 6 месяцев, поступил в больницу 28/X, на 2-й день болезни. Клинический диагноз: скарлатина и сывороточная болезнь.

В прошлом ребенок болел ветряной оспой; сыворотка раньше не вводилась. Вакцинирован против оспы и дифтерии. Скарлатину перенес без осложнений.

Сывороточная болезнь развилась на 16-й день после введения противоскарлатинозной лошадиной сыворотки. Температурная кривая приведена на рис. 3.

5/XII ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

2. Девочка П. М., 4 лет, поступила в больницу 7/VII, на 3-й день болезни. Клинический диагноз: дифтерия зева и сывороточная болезнь. Девочка в прошлом не болела, иммунизирована против оспы. Сывороток раньше не получала. Дифтерию перенесла без осложнений.

Отмечалась рецидивирующая сывороточная болезнь среднетяжелой формы. Температурная кривая приводится на рис. 4.

1/VIII девочка была выписана домой в хорошем состоянии.

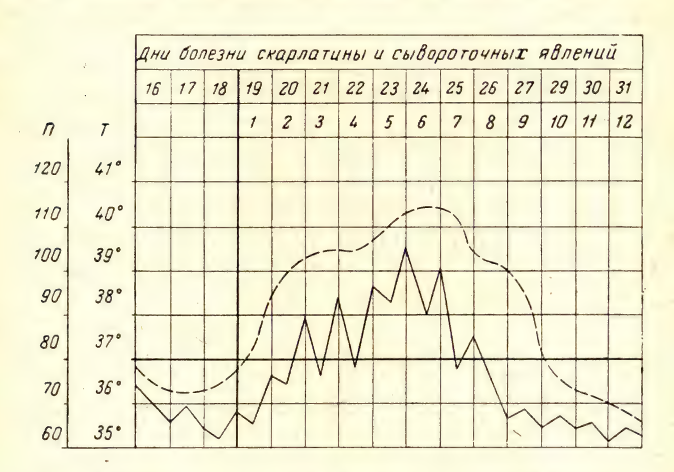


Рис. 3. Температурная кривая при сывороточной болезни. Больной П. Д.

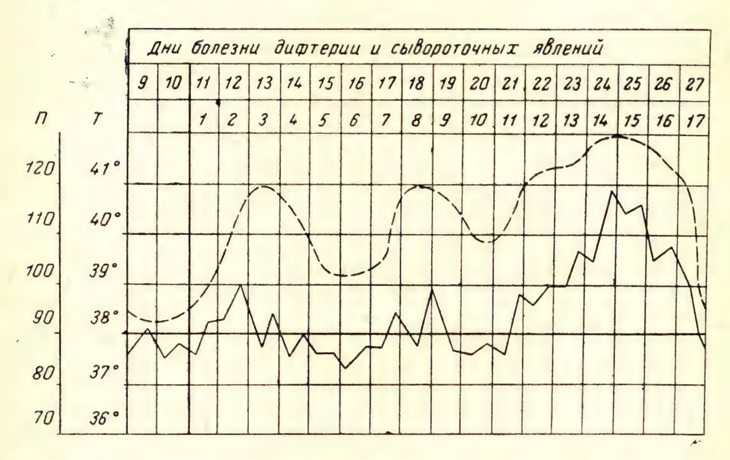


Рис. 4. Температурная кривая при сывороточной болезни. Больная П. М.

Сыпь. Основным и весьма частым симптомом сывороточной болезни является сыпь разнообразной формы (табл. 8).

Различные формы сыпи, указанные в табл. 8, обычно являются условными, в ряде случаев мы наблюдаем переход одной формы сыпи в другую. При этом у 97,1% больных наблюдается уртикарная сыпь. Элементы уртикарной сыпи бледно-розового или фарфорово-бледного цвета.

ТАБЛИЦА 8

Частота различной формы сыпи при сывороточной болезни в зависимости от тяжести процесса

Тяжесть клинического течения сывороточной болезни	Количество больных	Различные формы сыпи в %						
		уртикарная	кореподобная	скарлатино-подобная	эритематозная	пустулезная	геморрагическая	без сыпи
Легкая	349	342	4	4	3	—	—	3
Средней тяжести	241	235	40	16	14	3	—	2
Тяжелая . . .	30	25	7	3	4	2	15	2
Все формы	620	602	51	23	21	5	15	7
В %		97,1	8,2	3,7	3,4	0,8	2,4	1,1

Первое высыпание чаще всего начинается с уртикарной сыпи, затем вместо нее может появиться одна из следующих форм сыпи: кореподобная, скарлатиноподобная, эритематозная, пустулезная и геморрагическая. Высыпание начинается преимущественно в местах введения сыворотки и может оставаться местным или симметрично распространяется по всему телу с локализацией на туловище, конечностях, в области лица и волосистой части головы. Значительно реже сыпь появляется на подошвах, ладонях и половых органах. В одних случаях элементы сыпи немногочисленны, в других образуются большие очаги поражения, особенно на местах, подвергающихся раздражению, возможны слияния сыпи. Высыпание уртикарной сыпи сопровождается сильным зудом, жжением и ползанием мурашек;

зуд часто предшествует появлению уртикарной сыпи. Характерной чертой этой сыпи является ее неустойчивость. Она быстро покрывает все тело и может спустя короткое время, исчезнуть, а затем вновь обильно высыпает в другом или в том же месте.

Морфологические разновидности уртикарной сыпи многочисленны. Очертания высыпных элементов могут быть самые разнообразные: кольцевидные, круглые, линейные. При слабо выраженном отеке кожи и подкожной клетчатки наблюдается высыпание в виде пятен или в форме кольца; иногда отек распространяется в глубь кожи и подкожной клетчатки, приводит к образованию больших бледных волдырей, окруженных розовой каймой. Крайне редко встречается буллезное высыпание.

Кореподобная сыпь локализуется преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и реже на туловище.

Скарлатиноподобная сыпь встречается сравнительно редко, она локализуется преимущественно на туловище и конечностях.

Геморрагическая и пустулезная сыпь появляется не раньше, чем на 2—3-й день от начала болезни и служит показателем тяжелого течения сывороточной болезни. Элементы геморрагической сыпи имеют вид петехий или экхимозов. Они локализируются преимущественно на нижних конечностях, покрывают чаще всего область голеней. Значительно реже геморрагическая сыпь высыпает на верхних конечностях и туловище.

На месте исчезнувшей геморрагической сыпи часто наблюдается пигментация. Слизистые оболочки при сывороточной болезни поражаются сравнительно редко, у некоторых больных отмечается пятнистая краснота мягкого неба и гиперемия слизистой оболочки зева (энантема). Значительно реже наблюдается покраснение конъюнктивы.

Изменения лимфатических узлов. Увеличение лимфатических узлов при сывороточной болезни отмечалось у всех наблюдаемых нами больных. В. К. Стефанский (1929), Ф. Д. Агафонов (1934), Г. А. Ивашенцов (1951), А. А. Колтышин (1936), М. Г. Данилевич (1939), И. И. Андрезен (1938) и др. указывают, что увеличение лимфатичских узлов является почти постоянным симп-

томом сывороточной болезни. Увеличение обычно начинается с регионарных по отношению к месту введения сыворотки узлов и часто является ранним симптомом заболевания.

При тяжелой форме сывороточной болезни могут увеличиваться лимфатические узлы более отдаленных участков противоположной стороны.

Значительно реже увеличиваются узлы торакальные, заднеушные и затылочные. Иногда при рентгеноскопии грудной клетки отмечается увеличение бронхиальных узлов.

Увеличенные лифматические узлы могут достигнуть величины голубиного яйца, в таких случаях они выдаются над поверхностью в виде валика, при пальпации обычно мягкие, иногда болезненны. При легкой форме сывороточной болезни обычно наблюдается увеличение регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы уменьшаются в размере, то можно ожидать окончания сывороточной болезни.

Бывают случаи, когда основные сывороточные явления (сыпь, лихорадка, отек) исчезают, а лифматические узлы по-прежнему увеличены и болезненны. В таких случаях можно ожидать рецидива сывороточной болезни.

Наблюдения показали, что увеличение регионарных лимфатических узлов является ранним и весьма характерным диагностическим симптомом сывороточной болезни.

Отек. Отек при сывороточной болезни возникает, по мнению многих авторов, на почве нервнотрофических расстройств и носит ангионевротический характер (М. В. Черноруцкий, 1949; И. А. Ойвин, 1960, и др.).

Большое значение для образования отека кожи и слизистых оболочек в результате реакции антиген — антитело и освобождения из тучных клеток гистамина имеет повышение проницаемости капиллярной стенки. Отек кожи при сывороточной болезни часто развивается на месте введения сыворотки и иногда напоминает рожистое воспаление.

При тяжелых формах сывороточных явлений часто наблюдается отек лица, особенно отекают веки и губы, реже отек распространяется по всему телу, захватывает туловище, верхние и нижние конечности, включая

ладони и подошвы. Иногда отекает мошонка или крайняя плоть. Значительно реже наблюдается отек слизистой оболочки зева и гортани. Особую опасность представляет отечность голосовой щели. У таких больных могут развиваться явления стенотического характера. Они становятся беспокойными, появляется затрудненное дыхание, голос меняется, становится хриплым, больные начинают делать частые глотательные движения. Лицо краснеет, иногда появляется цианоз слизистых оболочек и только благодаря кратковременности отека эти расстройства могут пройти обычно без интубации или трахеотомии.

Отек чаще всего появляется в первый день болезни, увеличивается быстро, достигая максимального развития в период разгара болезни, затем по мере исчезновения сывороточных явлений начинает быстро уменьшаться.

О частоте появления отеков при сывороточной болезни многие авторы в своих работах приводят следующие данные: Л. В. Аксенов (1913) — 12,7%, О. И. Молчанова (1916) — при дифтерии 7,1% и при скарлатине — 23,3%, Ф. Д. Агафонов (1934) — 5,2%, Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман (1936) — 21,9%. Наши наблюдения показали, что частота отеков зависит от основного заболевания и формы сывороточной болезни. Из 620 больных сывороточной болезнью отек отмечен у 135 (21,8%). Частота появления отеков при сывороточной болезни в зависимости от основного заболевания была следующая: при дифтерии — 21,9%, скарлатине — 25%, при других заболеваниях — 20%. В зависимости от формы сывороточной болезни отек отмечался: при легкой форме — в 4,5%, среднетяжелой — в 53,8% и тяжелой форме — в 96,9% случаев.

Задержка в тканях жидкости не всегда проявляется выраженным отеком. Иногда отек настолько слабо выражен, что может оставаться незамеченным. В таких случаях хорошо пользоваться методом систематического взвешивания. Разница в весе дает возможность определить малое количество отечной жидкости. Кроме взвешивания больного, можно пользоваться реакцией на гидрофильность ткани, предложенной Мак Клюром и Олдричем. Сущность этой реакции заключается в следующем: тонкой иглой внутрикожно вводят 0,1—0,2 мл физиологического раствора, при этом образуется ма-

ленький волдырь, который у здорового человека рассасывается в течение часа, а при наличии повышенной гидрофильности ткани рассасывание происходит быстрее — в течение 20—30 минут. Чем более выражен отек ткани, тем скорее происходит рассасывание.

При наличии больших отеков диурез резко уменьшается, моча имеет цвет пива. На высоте развития сывороточной болезни при наличии отеков в моче можно обнаружить небольшое количество белка и единичные форменные элементы. Отеки при сывороточной болезни обычно не имеют связи с поражением почек.

Изменения со стороны суставов. Поражение суставов и мышц является одним из характерных симптомов сывороточной болезни. Чаще всего поражаются суставы конечностей и значительно реже межпозвоночные сочленения, грудино-ключичные и др.

Поверхность суставов у большинства больных не имеет видимых клинических изменений, боль в суставах обычно проявляется по типу артральгии. При тяжелой форме сывороточной болезни иногда наблюдается поражение суставов типа синовитов. Этот вид поражений клинически проявляется местным припуханием и покраснением, а также мучительными болями, усиливающимися при движении и прикосновении.

У некоторых больных, особенно старшего возраста, наблюдались боли в мышцах конечностей, в области поясницы и других групп, по ходу нервных стволов (невралгия). О частоте появления боли в суставах при сывороточной болезни в работах различных авторов приводятся следующие данные: при скарлатине — Л. В. Аксенов (1915) — 23%, О. И. Молчанова (1916) — 19,4% и Ф. Д. Агафонов (1934) — 21,6%; при дифтерии — О. И. Молчанова — 6%, Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман (1936) — 4,6%.

По нашим наблюдениям, поражения суставов, проявляющиеся по типу синовитов, отмечались у 9 из 620 больных с сывороточными явлениями (1,5%), в то же время артральгии были отмечены у 86 больных (13,8%), из них в возрасте от 15 лет и старше — 35,3%, в возрасте до 15 лет — 10,4% (см. табл. 10).

При скарлатине из 80 больных с сывороточными явлениями изменения в суставах в виде артральгий были отмечены у 22 лиц.

Сравнительно высокий процент поражений суставов у больных с сывороточными явлениями при скарлатине не всегда можно отнести за счет сывороточной болезни. Известно, что клиническое течение скарлатины независимо от введения сыворотки может проявляться болезненностью в суставах. Однако Ф. Д. Агафонов и другие авторы отмечают, что при скарлатине без сывороточной болезни поражение суставов наблюдается исключительно редко.

Боль в суставах и мышцах развивается чаще всего на 2—3-й день от начала сывороточных явлений, в разгар болезни они значительно обостряются и при выздоровлении исчезают, не оставляя стойких изменений.

Изменения крови при сывороточной болезни. У больных при сывороточной болезни, как отмечают и другие авторы (В. К. Стефанский, 1929; М. П. Киреев, 1919; И. И. Андрезен, 1938; Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман, 1936; В. В. Космачевский, 1947, и др.), развиваются изменения преимущественно белой крови; нередко отмечается лейкопения за счет уменьшения нейтрофилов и эозинофилов. Число лейкоцитов иногда падает до 3000—4000, количество эозинофилов может увеличиться до 8% и больше. При наличии уменьшенного числа нейтрофилов относительно повышается процент лимфоцитов (относительный лимфоцитоз).

Однако при легкой и среднетяжелой форме сывороточной болезни в комбинации с тяжелым основным заболеванием не всегда можно наблюдать подобные изменения крови.

Наши данные исследования крови, проведенного у 127 различных инфекционных больных с сывороточными явлениями, показывают, что уменьшение лейкоцитов от 6000 до 3000 наблюдалось у 55,1% и увеличение числа эозинофилов (свыше 3%) отмечалось у 60,6%.

У больных с тяжелым течением сывороточной болезни, как указывают и другие авторы (Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман, В. В. Космачевский и др.), иногда отмечается некоторое уменьшение числа тромбоцитов. Со стороны эритроцитов существенных изменений не наблюдается.

Н. Т. Грецов (1952) на основании биохимических исследований крови показал, что при сывороточной болезни увеличивается количество холестерина в крови.

С нарастанием тяжести сывороточной болезни отмечается понижение общего количества белка, особенно за счет альбуминов, и одновременно увеличивается некоторое количество глобулинов. Содержание калия и кальция при сывороточной болезни, по мнению Н. Т. Грецова, мало изменяется. Количество сахара в крови нарастает по мере увеличения тяжести сывороточной болезни.

Наблюдения показали, что изменения белой крови (лейкопения, эозинофилия и относительный лимфоцитоз) особенно ясно выражены у лиц, сывороточная болезнь у которых развилась без сопутствующего инфекционного заболевания, после введения лошадиной сыворотки с профилактической целью.

Для примера приводим случай сывороточной болезни.

Больной К. А., 20 лет поступил в клинику 26/V, на 2 й день болезни. Клинический диагноз: сывороточная болезнь (средней тяжести).

20/V в связи с травмой больной получил профилактическую дозу противостолбнячной сыворотки. 25/V на 6-й день после введения сыворотки развилась сывороточная болезнь, которая клинически проявлялась по 31/V (7 дней). 1/VI выписался домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 27/V: эр. 4 500 000, л. 3600, э. 7%, п. 6%, с. 45%, лимф. 38%, мон. 4%; РОЭ 4 мм в час; от 31/V (на 7-й день болезни): эр. 4 100 000, л. 5200, э. 3,5%, п. 5%, с. 56%, лимф. 31%, мон. 4,5%; РОЭ 4 мм в час.

Из приведенных анализов крови видно, что на 3-й день болезни в крови отмечалась лейкопения, повышенный процент эозинофилов и относительное увеличение количества лимфоцитов.

Другая картина крови наблюдается у больных с сывороточными явлениями при наличии тяжелого основного заболевания.

Больная Ш. В., 57 лет, поступила в клинику 4/II, на 3-й день заболевания. Клинический диагноз: сибирская язва верхнего правого века (тяжелая форма) и сывороточная болезнь (средней тяжести).

В день поступления было введено в правую подключичную область 250 мл противосибиреязвенной сыворотки по способу Безредки. 8/II, на 5-й день после введения сыворотки, развилась сывороточная болезнь средней тяжести, которая клинически проявлялась по 12/II (5 дней).

Кровь от 6/II (на 7-й день заболевания сибирской язвой и 1-й день сывороточной болезни): эр. 4 200 000, л. 11 600, эр. 2%, п. 3%, с. 58,5%, лимф. 33%, мон. 3,5%; РОЭ 32 мм в час; от 11/II на 14-й

день заболевания сибирской язвой и 4-й день сывороточной болезни): эр. 3 800 000, л. 8 200, э. 3%, п. 2%, с. 56%, лимф. 36%, мон. 3%; РОЭ 28 мм в час.

Приведенные данные исследования крови больной сибирской язвой в комбинации с сывороточной болезнью показывают, что в анализе крови отмечался лейкоцитоз, небольшой процент эозинофилов, ускоренная РОЭ и др. Эти изменения вполне соответствуют основному заболеванию и мало характерны для сывороточной болезни. Однако в тех случаях, когда инфекционное заболевание протекает в комбинации с тяжелыми сывороточными явлениями, лейкоцитарная формула быстро изменяется в сторону уменьшения числа лейкоцитов за счет нейтрофилов, увеличения процента эозинофилов и пр. Для примера приводим случай инфекционного заболевания в комбинации с тяжелой формой сывороточной болезни.

Мальчик П. Б., 1 года 6 месяцев, поступил в больницу 21/I, на 2-й день болезни. Клинический диагноз: скарлатина (средней тяжести), ларингостеноз и сывороточная болезнь.

20/I ребенку введено внутримышечно 16 000 АЕ противодифтерийной сыворотки (серия № 468) по способу Безредки. 1/II, на 12-й день после введения сыворотки, развилась сывороточная болезнь в тяжелой форме, которая клинически протекала с рецидивами и наблюдалась по 25/II (25 дней).

Кровь от 27/I (на 9-й день заболевания скарлатиной): л. 26 000, э. 0,5%, п. 7%, с. 61,5%, лимф. 25,5%, мон. 5,5%; от 4/II (на 17-й день заболевания скарлатиной и 5-й день сывороточной болезни): л. 12 000, э. 1%, п. 11%, с. 45%, лимф. 31%, мон. 12%; РОЭ 15 мм в час; от 25/II (на 38-й день заболевания скарлатиной и 25-й день сывороточной болезни): л. 6000, э. 4%, п. 8%, с. 41,5%, лимф. 39,5%, мон. 7%; РОЭ 13 мм в час. 25/II количество тромбоцитов 210 000.

Исследования показали, что изменения белой крови, особенно в начале болезни, весьма характерны для скарлатинозного процесса. Однако в дальнейшем под влиянием сывороточной болезни лейкоцитарная формула в значительной степени изменялась. Если при скарлатине наблюдался лейкоцитоз, то в течение сывороточной болезни число лейкоцитов снизилось до 6000. Количество эозинофилов повысилось от 0,5 до 4%, число сегментоядерных снизилось с 61,5% до 41,5%, в то же время процент лимфоцитов повысился от 25,5 до 39,5.

Приведенные данные анализов крови показывают, что изменения крови (лейкопения, нейтропения, эозино-

филия, относительный лимфоцитоз и некоторая тромбопения) обычно бывают ясно выражены при среднетяжелых и тяжелых формах сывороточной болезни без сопутствующего инфекционного заболевания и в случаях, когда сывороточная реакция клинически проявляется тяжелее основного заболевания. Если инфекционная болезнь протекает тяжело, то изменения крови будут более характерны для основного инфекционного заболевания.

Клинические проявления сывороточной болезни в зависимости от индивидуальных свойств организма и факторов внешней среды

Наблюдения показали, что степень выраженности клинических проявлений сывороточной болезни, так же как и частота этого заболевания, зависит от индивидуальных свойств организма и факторов внешней среды.

Клинические проявления сывороточной болезни имеют некоторые особенности в зависимости от возраста больного. У детей в возрасте до 1 года сывороточная болезнь развивается реже и протекает сравнительно легче, чем у детей старшего возраста.

Из 160 детей в возрасте до 1 года, леченных лошадиной сывороткой, заболело сывороточной болезнью 45 человек (28%), из них 27 легкой формой, 17 — среднетяжелой и 1 — тяжелой формой, в то же время из 1131 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет заболело 490 (43,3%), из них легкой формой — 282 человека (57,6%), среднетяжелой — 185 (37,7%), тяжелой формой — 23 (4,7%).

Некоторые особенности клинических проявлений сывороточной болезни наблюдались у больных в возрасте от 15 лет и старше. У больных этого возраста значительно чаще, чем у детей в возрасте до 14 лет, отмечаются следующие симптомы: артральгия, поражение суставов (синовиты) и невралгия. У детей в возрасте до 14 лет, чаще чем у взрослых, наблюдались понос, рвота и катар верхних дыхательных путей.

Клинические проявления сывороточной болезни зависят от основного заболевания, против которого вводилась сыворотка. Тяжелые формы сывороточной болезни наблюдались у большинства больных при скарлатине

(6,2%), при смешанной инфекции — скарлатине и дифтерии, при столбняке (9%); значительно реже тяжелые формы отмечались при дифтерии (3,7%).

Основные клинические симптомы сывороточной болезни (отек, невралгия, артральгия, синовиты, катар верхних дыхательных путей, конъюнктивит, рвота) чаще наблюдались при скарлатине, а также при смешанной инфекции — скарлатине и дифтерии. В связи с частыми и тяжелыми сывороточными явлениями при скарлатине мы за последние годы почти полностью отказались при ее лечении от применения лошадиной сыворотки и перешли на методы лечения токсической формы скарлатины человеческой сывороткой, а септической — антибиотиками. Однако при очень тяжелых токсических формах не исключается возможность применения антитоксической противоскарлатинозной лошадиной сыворотки. При смешанной инфекции (скарлатине и дифтерии) серотерапия антитоксической противодифтерийной сывороткой для всех больных является обязательной.

Течение сывороточной болезни зависит от времени года (сезона). Наблюдения 620 больных сывороточной болезнью показали, что сравнительно высокий процент тяжелых форм сывороточной болезни бывает весной (7%) и в несколько меньшей степени — зимой (5%), наиболее низкий процент — летом (3,1%) и осенью (4,2%).

Различная интенсивность проявлений сывороточной болезни в разное время года зависит главным образом от режима питания. Известно, что пища летом по качеству, особенно по количеству витаминов, отличается от пищи, употребляемой в зимнее и весеннее время. Полноценное питание повышает сопротивляемость организма к различным неблагоприятным воздействиям внешней среды, в том числе и к сывороточному антигену.

Количество вводимой сыворотки также оказывает некоторое влияние на характер течения сывороточной болезни. У больных, получивших малые дозы сыворотки (до 25 мл), тяжелые формы сывороточной болезни наблюдались несколько реже по сравнению с больными, получившими сыворотку в больших дозах (свыше 76 мл).

Таким образом, частота и клинические проявления сывороточной болезни зависят от индивидуальных осо-

бенностей организма и факторов внешней среды: от степени аллергизации организма, возраста, основного заболевания, времени года (сезона), в период которого вводилась сыворотка, количества и качества вводимой сыворотки и др.

Реактивные явления при применении человеческой сыворотки

Введение человеческой сыворотки под кожу или внутримышечно с лечебной или профилактической целью почти не представляет никакой опасности в отношении возможности осложнений.

Ряд авторов (П. Ф. Беликов, 1929; Л. К. Чернов, 1934; К. И. Соколова, 1927; А. Г. Никонов, 1948; В. В. Космачевский, 1947; Г. В. Флейшер, 1929; Tanzner и Reiter, 1930; Fox Max, 1937; M. Marie, 1916) описывают некоторые побочные явления, развивающиеся при введении человеческой сыворотки. По данным Г. В. Флейшнера (1929) из 500 больных скарлатиной, получивших человеческую сыворотку с профилактической или терапевтической целью, сывороточные явления наблюдались у 11 человек (2,2%). К. И. Соколова (1927) при лечении человеческой сывороткой 195 больных скарлатиной отметила сывороточную крапивницу у 3 человек. Fox Max (1937) наблюдал сывороточную реакцию после введения сыворотки у 1% выздоравливающих от скарлатины.

По нашим данным, из 340 больных скарлатиной, получивших человеческую сыворотку с лечебной или профилактической целью, побочные явления были отмечены у 4 человек (1,2%). У всех 4 больных сывороточные явления развились в течение 12—24 часов и протекали в легкой форме.

Клиническая картина сывороточной реакции, развивающейся при применении человеческой сыворотки, характерна тем, что на месте введения сыворотки в течение нескольких минут или часов появляется припухлость, местная гиперемия и болезненность. Температура может повышаться до 38°, сыпь бывает обычно уртикарной формы, в период высыпания наблюдается зуд. У 2 больных отмечалась головная боль. Такое состояние обычно продолжается в течение 12—24 часов, но у од-

ного больного, с более выраженными сывороточными явлениями, продолжалось около 2 суток. Затем температура снижается, и все явления сравнительно быстро исчезают.

Для иллюстрации приводим случай сывороточной реакции с наиболее выраженной клинической картиной.

Девочка Ж. В., 4 лет, поступила в больницу 6/XI, на 2-й день болезни. Клинический диагноз: скарлатина и сывороточная реакция. В прошлом ребенок ничем не болел, иммунизирован против дифтерии. При осмотре температура 39°. Состояние средней тяжести. Девочка жалуется на головную боль. Отмечается обильная скарлатинозная сыпь. Слизистые оболочки зева ярко-красного цвета, миндалины отечны, подчелюстные и шейные лимфатические узлы прощупываются, слегка болезненны.

7/XI ребенку в связи с заболеванием скарлатиной введено внутримышечно с лечебной целью 100 мл нормальной человеческой сыворотки. 8/XI температура снизилась до 37°. Состояние значительно улучшилось. Скарлатинозная сыпь побледнела, слизистые оболочки зева еще гиперемированы, миндалины слегка отечны. На месте инъекции сыворотки отмечается красное пятно и припухлость. Сердечная деятельность удовлетворительная. Со стороны легких изменений нет. Пульс 110 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения.

С 9/XI по 11/XI температура в пределах 37—38°. Состояние удовлетворительное, скарлатинозная сыпь исчезла. Слизистые оболочки зева слегка гиперемированы. Лимфатические узлы, подчелюстные и шейные — прощупываются, слегка болезненны. На груди и верхних конечностях отмечается уртикарная сыпь и небольшой зуд. Тоны сердца приглушены. Пульс 116 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. Ребенок получал димедрол и 5% раствор хлористого кальция.

12/XI лихорадки нет. Состояние хорошее. Сыпь исчезла, зуд прекратился. Лимфатические узлы еще прощупываются, при пальпации безболезненны. Ребенок находился в отделении по поводу скарлатины.

Кровь от 10/XI: эр. 4 700 000, л. 9200, э. 3%, п. 5%, с. 56%, лимф. 32%, мон. 4%; РОЭ 26 мм в час, от 5/XI: л. 7800, э. 2%, п. 6%, с. 59%, лимф. 30%, мон. 3%; РОЭ 18 мм в час.

Моча от 7/XI: удельный вес 1012, белка нет, лейкоцитов 1—2 в поле зрения, единичные клетки плоского эпителия.

Описанная клиническая картина сывороточной реакции отличается по симптомокомплексу от сывороточной болезни.

П. Ф. Беликов, К. И. Соколова, А. Г. Никонов и др. также указывают на особенности реактивных проявлений при введении человеческой сыворотки по сравнению с сывороточной болезнью, развивающейся после введения лошадиной сыворотки.

Клиника сывороточной реакции вследствие введения человеческой сыворотки, как пишет А. Г. Никонов (1948), бывает различна. В одних случаях быстро, вслед за инъекцией сыворотки, появляется местная и общая реакция, наводящая на мысль о токсических свойствах сыворотки. В других же, и притом более редких, случаях наблюдается развитие сывороточных явлений с инкубацией и клиникой, свойственной сывороточной болезни. Сывороточные явления, наблюдаемые нами у 1,2% больных при введении человеческой сыворотки, отличаются от сывороточной болезни, развившейся при введении чужеродной сыворотки, тем что они развиваются быстрее, клинически проявляются обычно слабее, протекают более короткое время и без рецидивов.

Влияние сывороточной болезни на течение основного заболевания

Многие исследователи (Н. Н. Сиротинин, 1951; Е. Н. Бергер, 1940; Б. М. Берман, Н. Н. Левитов, 1943; И. И. Рогозин, 1934, и др.) путем экспериментов на животных показали возможность влияния сывороточной реакции на понижение сопротивляемости организма к некоторым болезням. Параллельно с экспериментальными данными на животных появились и клинические наблюдения. В этом отношении интересны работы Л. В. Аксенова (1913, 1915), К. С. Гуревича (1934), А. Ф. Билибина (1938—1939), Е. Х. Ганюшиной и Р. В. Шерман (1936) и др. Эти авторы обращают внимание на некоторое ухудшение процесса основного заболевания в течении сывороточной болезни. По их мнению, у таких больных вследствие понижения сопротивляемости организма может присоединиться септическая инфекция.

В своей работе Л. В. Аксенов (1913) указывает, что из 683 больных скарлатиной 58 (8,5%) погибли вследствие осложнения основного заболевания сывороточной болезнью. Автор считает, что 7 лиц погибли, по-видимому, от недоброкачественной серии сыворотки, которая после введения у всех больных вызвала тяжелую сывороточную реакцию: 3 больных — члены одной семьи — погибли от сывороточных явлений вследствие семейной, чрезмерной повышенной чувствительности к лошадиной сыворотке, из числа прочих умерших лиц у 21 больного

развился сепсис, притом, как указывает Л. В. Аксенов, не было никаких данных со стороны основного заболевания для возникновения этого осложнения.

После опубликования работы Л. В. Аксенова (1913) прошло много времени. За этот период достигнуты большие успехи как в области техники приготовления сыворотки, так и усовершенствования методов применения сывороток в лечебной практике. Однако и более поздние данные о влияниях сывороточной болезни на течение основного заболевания также подтверждают возможность серьезных осложнений.

К. С. Гуревич (1934) рекомендует пересмотреть наши представления о безобидности сывороточной болезни. Он описывает 2 случая смерти от сепсиса при скарлатине, развившегося после сывороточной болезни. Такие же данные приводятся и в работах других авторов (М. Г. Данилевич и К. И. Соколова, С. П. Розанов, 1912; М. А. Скворцов, 1949; Б. С. Гиршберг, 1939; Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман, 1936, и др.).

Наши наблюдения показали, что из 632 больных с различными инфекционными заболеваниями, осложнившимися сывороточной болезнью, у 1,9% больных в течение или после сывороточных проявлений наступил летальный исход.

Сравнительно высокий процент (4,8) летальных исходов наблюдается при скарлатине. Это объясняется тем, что сывороточная болезнь у больных скарлатиной протекает в более тяжелой форме. Трое больных скарлатиной погибли от развившегося сепсиса. Главной причиной летальных исходов бывает основное заболевание, что же касается сывороточных осложнений, то они в каждом отдельном случае являются новой болезнью, которая способствует понижению сопротивляемости организма и ухудшает течение основного заболевания.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при сывороточной болезни наблюдаются исключительно редко.

По мнению В. К. Стефанского (1929), а также данным Ангелеско, Поповичи и Балутца (1939), возможны осложнения в виде параличей в области лица и верхних конечностей.

Наши наблюдения показали, что из 857 больных сывороточной болезнью у одного больного дифтерией и у одного столбняком наблюдались параличи лицевых нервов, а также у одного больного дифтерией — бронхопневмония. Эти осложнения развились в период тяжелых проявлений сывороточной болезни. Но можно ли указанные осложнения полностью отнести за счет сывороточных явлений, вопрос весьма спорный; у лиц, у которых сывороточная болезнь развилась после серопрофилактики, т. е. без основного заболевания, подобных осложнений мы не наблюдали. В. М. Жданов (1948), М. А. Ясиновский (1948), А. П. Бутягина (1956) и другие авторы указывают, что в результате применения серотерапии, серопрофилактики не исключается возможность осложнений в виде так называемого сывороточного гепатита. Мы считаем, что сывороточный гепатит обычно не бывает особой формой сывороточных осложнений, а, по-видимому, как отмечают указанные выше авторы, сывороточный и инфекционный гепатит (болезнь Боткина) являются проявлениями одной и той же вирусной инфекции. Передача возбудителя в таких случаях происходит в связи с недостаточно простерилизированными шприцами или иглами, а также возможна передача инфекции через сыворотку доноров.

У некоторых лиц при тяжелом течении сывороточной болезни наблюдались полиневриты, синовиты. При частых введениях лошадиной сыворотки, сравнительно с большим промежутком времени между инъекциями, на месте последнего впрыскивания может развиться «рожистоподобная» реакция с припуханием лимфатических узлов — так называемый феномен Артюса — Сахарова. Значительно реже отмечается при этом некроз кожи и подкожной клетчатки, как это указано в работах Pirquet и Schick (1906), Иохмана (1920), В. К. Стефанского (1929), Дарье (1930) и др.

ДИАГНОЗ

Сывороточная болезнь при наличии характерной уртикарной сыпи, зуда, припухания лимфатических узлов, главным образом регионарных, развивающихся после определенного срока впрыскивания сыворотки, не представляет большого труда для распознавания, но иногда

сывороточная болезнь имеет сходство со скарлатиной, корью, краснухой, сепсисом и другими заболеваниями, что и служит основанием для диагностических затруднений. В таких случаях было бы весьма ошибочно каждое повышение температуры и появление разнообразной сыпи относить за счет введенной сыворотки. Наибольшие затруднения в дифференциально-диагностическом отношении представляют скарлатино- и кореподобные сыпи.

Сывороточная болезнь развивается после определенного инкубационного периода. Сыпь и припухание лимфатических узлов наблюдаются впервые в окружности места впрыскивания сыворотки. При сывороточной болезни могут отмечаться катаральные явления: гиперемия и отечность слизистых оболочек зева, а также миндалин, но обычно никогда не бывает ангины с ярко выраженным покраснением мягкого неба или с некротическими изменениями, как это отмечается при скарлатине.

В затруднительных случаях диагностики, в период высыпания скарлатиноподобной сыпи, рекомендуется проделать феномен угасания сыпи.

В крови при сывороточной болезни отмечается лейкопения за счет уменьшения количества нейтрофилов, тогда как при скарлатине мы чаще отмечаем лейкоцитоз.

Важное значение в диагностике скарлатины имеет эпидемиологический фактор, ознакомление с условиями, при которых возникло заболевание.

Начальная рвота и высокая лихорадка, описанные Pirquet и Schick (1906) как признаки скарлатины, отличающие ее от сывороточной болезни, не всегда помогают при дифференциальном диагнозе, поскольку эти симптомы часто наблюдаются и при сывороточной болезни.

В дальнейшем при скарлатине, в отличие от сывороточной болезни, могут развиться такие симптомы, как малиновый язык, шелушение, а также возможны такие осложнения как отиты, нефриты и др.

Сывороточную болезнь с кореподобным высыпанием необходимо дифференцировать от кори на основании весьма характерных для этой болезни симптомов. В продромальном периоде кори одним из частых специ-

фических симптомов этой болезни являются пятна Филатова — Коплика, локализующиеся на слизистой оболочке щеки, прилегающей к десне на уровне коренных зубов, и на внутренней поверхности губ. За несколько часов до появления на коже сыпи развивается весьма характерная коревая энантема. При сывороточной болезни также может наблюдаться энантема, но она менее выражена и обычно развивается одновременно с появлением сыпи на коже. При кори имеется ясно выраженный катаральный период (кашель, насморк, конъюнктивит и другие симптомы), а затем на 3—4-й день болезни появляется сыпь, тогда как при сывороточной болезни катаральные явления, особенно конъюнктивит, развиваются сравнительно редко и появляются вместе с высыпанием.

При сывороточной болезни нет такой последовательности в высыпании, как это наблюдается при кори. Лимфатические узлы, особенно регионарные, при сывороточных явлениях увеличены и нередко болезненны.

Сывороточная болезнь по характеру сыпи иногда напоминает краснуху. В этих случаях диагноз выясняется на основании анамнеза: время введения сыворотки, отсутствие сходного заболевания в отделении или по месту жительства и пр.

Высыпание при краснухе, в противоположность сывороточной болезни, не сопровождается зудом, сыпь розового цвета, приблизительно одинаковой величины, круглой или овальной формы, в крупные пятна почти никогда не сливается, покрывает преимущественно равномерно всю кожу. Важным диагностическим симптомом краснухи служит увеличение лимфатических узлов в области затылка, а также на сосцевидных отростках и впереди ушей, тогда как при сывороточной болезни раньше увеличиваются лимфатические узлы в окружности места инъекции сыворотки, а затем и в более отдаленных местах.

Тяжелые формы сывороточной болезни по симптомокомплексу (лихорадка, геморрагическая сыпь, припухание лимфатических узлов, поражение суставов и др.) имеют некоторое сходство с сепсисом.

Для постановки диагноза сывороточной болезни важным является анамнез больного (время и место введения сыворотки).

При сывороточной болезни, в отличие от сепсиса, геморрагическое высыпание обычно появляется после уртикарной или кореподобной сыпи, лимфатические узлы увеличиваются главным образом вблизи места впрыскивания сыворотки, поражение суставов может быть кратковременным, общее состояние больного сравнительно менее нарушается, чем при сепсисе. Сывороточная болезнь обычно протекает без септических очагов и почти никогда не развивается выраженная анемизация, как это наблюдается при сепсисе.

Сывороточную болезнь иногда приходится дифференцировать с сыпью медикаментозного или алиментарного происхождения. Первичная локализация уртикарной сыпи в окружности места инъекции сыворотки и припухание соответствующих лимфатических узлов говорят в пользу сывороточной этиологии.

ЛЕЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Сывороточная болезнь с легкими клиническими проявлениями обычно не нуждается в особом терапевтическом вмешательстве. Иначе дело обстоит при лечении тяжелых и затяжных форм сывороточной болезни, а также анафилактического шока. В таких случаях необходимо применять лечебные средства с целью облегчить страдания больного, улучшить сердечно-сосудистую деятельность и оборвать течение болезни.

Одним из частых симптомов сывороточной болезни является зуд, весьма беспокоящий больного, особенно в период появления уртикарной сыпи. Для облегчения зуда с успехом применяют теплые ванны или горячее обертывание, обтирание ментоловым спиртом, внутрь назначают бромистые препараты, люминал, хлористый кальций, хлоралгидрат (0,5—1 г на прием внутрь или в клизме).

При лечении сывороточной болезни нередко с успехом применяют противогистаминные препараты: димедрол в дозе 0,01—0,03 г для детей и 0,03—0,05 г для взрослых в течение 5—7 дней; дипразин (пипольфен) по 0,025 г 2—3 раза в день. Более эффективным средством при лечении сывороточной болезни являются стероидные препараты: кортизон, гидрокортизон, преднизон, преднизолон.

Некоторые авторы при сывороточной болезни рекомендуют применение 5—10% раствора хлористого кальция внутрь по одной столовой ложке на прием 3 раза в день.

По нашим данным, хлористый кальций, применяемый внутрь, у большинства больных малоэффективен. Аналогичные отзывы о недостаточной эффективности хлористого кальция при лечении сывороточной болезни дали О. И. Молчанова (1916), Е. Х. Ганюшина и Р. В. Шерман (1936), В. В. Космачевский (1947) и др.

В. В. Космачевский (1947) указывает на благоприятное действие при лечении сывороточной болезни и анафилактического шока симпатомиметина (продукт расщепления нуклеопротеидов). Этот препарат, по мнению некоторых авторов (И. П. Чукичев, 1937, и др.), относится к адреналиноподобным веществам. Симпатомиметин назначается натощак, за один час до еды ежедневно в течение 4—5 дней внутрь по 1—6 капель (в зависимости от возраста) в 50 мл воды или парентерально по 0,1—0,5 мл в 20 мл физиологического раствора или с добавлением 0,25% новокаинового раствора. Применение симпатомиметина противопоказано при туберкулезе легких.

При тяжелых проявлениях сывороточной болезни и при анафилактическом шоке мы с успехом применяем раствор адреналина (1 : 1000) 0,5—1 мл под кожу с физиологическим раствором или 5% раствор 1 мл солянокислого эфедрина, атропин (1 : 1000) 0,5—1 мл под кожу, кофеин или камфару, а также ингаляцию кислорода в кислородной палатке.

В особо угрожающих случаях анафилактического шока, при явлениях резкого падения сердечно-сосудистой деятельности, раствор адреналина (1 : 1000) 0,5—1 мл можно вводить в вену и даже в сердце, в то же время согреваются конечности, применяется ингаляция кислорода и искусственное дыхание.

При затяжном течении сывороточной болезни, особенно при наличии болей в суставах и мышцах, нередко с положительным результатом назначают физиотерапию, согревающие компрессы, растирания 5% метиловым спиртом, а также витамины С и B_1.

При применении салицилового натрия внутрь эффективного действия не наблюдалось.

Штенберг (1939) для облегчения тяжелой сывороточной болезни рекомендовал переливание крови как десенсибилизирующее средство.

В. И. Волкотруб (1950) считает, что лечение анафилактического шока кровью или плазмой ведет к кратковременному возбуждению вегетативной нервной системы, повышению артериального давления, нормализации морфологического и биохимического состава крови.

Наши наблюдения показали, что из 22 больных с затяжным течением сывороточной болезни, лечившихся гемотерапией в дозах 10—30 мл или аутогемотерапией (взрослым) в дозах 10—20 мл, у 19 были получены благоприятные результаты. После введения крови температура обычно в этот же день повышается до 38—40°, но в течение 1—2 дней нередко снижается до нормальных цифр, и сывороточные явления сравнительно быстро исчезают. Примером может служить приведенный ниже случай сывороточной болезни.

Девочка Г. В., 3 лет, поступила в больницу 15/VII, на 3-й день болезни. Клинический диагноз: дифтерия зева и сывороточная болезнь. Раньше ребенок ничем не болел. В прошлом иммунизирован против оспы и дифтерии. Сыворотка раньше не вводилась. При осмотре ребенок вялый, жалуется на головную боль и небольшую боль в горле при глотании, температура 38°. Слизистые оболочки зева гиперемированы, отечны. На миндалинах налеты серовато-белого цвета. Из зева выделены бактерии дифтерии. Границы сердечной тупости в пределах нормы, тоны глухие, пульс 120 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. В легких везикулярное дыхание. В день поступления ребенку было введено подкожно в правую подключичную область 240 000 АЕ противодифтерийной сыворотки по способу Безредки.

С 18/XII по 22/XII лихорадки нет. Состояние хорошее. Сердечная деятельность удовлетворительная.

23/XII температура повысилась до 37,2°, на месте введения сыворотки справа, ниже ключицы, появились краснота и зуд. Лимфатические узлы — подмышечные и шейные — увеличены, при пальпации болезненны. Больная получила раствор адреналина 0,5 мл (1 : 1000 под кожу) и 3% раствор хлористого кальция по одной чайной ложке 3 раза в день.

С 24/XII по 28/XII температура в пределах 37,5—39°. Ребенка беспокоит мучительный зуд. Сыпь уртикарного характера, местами пятнистая (кореподобная), распространилась по всему телу, включая конечности и волосистые части. Лимфатические узлы—шейные, подмышечные и паховые — увеличены. Лицо, особенно веки и губы, отечны. Тоны сердца глухие, пульс до 140 ударов в минуту, мягкий.

29/XII введено 28 мл крови донора. Температура к вечеру повысилась до 40°. Ребенок беспокоен. Тоны сердца глухие, пульс 150 ударов в минуту, мягкий.

30/XII температура 38,7—38,3°. Сыпь побледнела. Самочувствие ребенка лучше. Лимфатические узлы еще увеличены, слегка болезненны. Отек лица уменьшился. Состояние больной с 31/XII по 2/I с каждым днем улучшается.

С 3/I по 5/I лихорадки нет. Отек лица исчез. Сердечная деятельность удовлетворительная. 6/I лихорадки нет. Симптомы сывороточной болезни исчезли. Ребенок находился в отделении по 26/I по поводу основного заболевания.

Кровь от 29/XII: л. 10 600, э. 10%, п. 4%, с. 45%, лимф. 39%, мон. 2%; РОЭ 28 мм в час; от 15/I: л. 14 200, э. 2%, п. 3%, с. 59%, лимф. 31%, мон 5%; РОЭ 35 мм в час.

Приведенный случай представляет интерес в том отношении, что ребенка в первые дни сывороточной болезни лечили адреналином и хлористым кальцием, но без должного эффекта, тогда как после гемотерапии в течение 2 суток наступило значительное улучшение.

Большинству больных до применения гемо- и аутогемотерапии назначалось то или иное из указанных выше лечебных средств, но с кратковременным облегчением.

Таким образом, из 22 больных с затяжным течением сывороточной болезни у 12 лиц (при однократном введении крови) улучшение наступило на 2-е сутки после гемотерапии, у 7 — на 3-и сутки и только у 3 больных, несмотря на двукратное введение крови, терапия была менее эффективной: сывороточная болезнь еще наблюдалась в течение 6—7 суток.

По предложению Л. И. Черемушкиной, в нашей больнице с 1937 г. при лечении тяжелых форм сывороточной болезни применяется инсулин с весьма благоприятным результатом. Этим препаратом лечили 28 больных преимущественно с тяжелым или затяжным течением сывороточной болезни, из них детей в возрасте от 1 года до 15 лет — 24 человека (одному ребенку было 7 месяцев) и взрослых — 4 человека.

Инсулин назначался подкожно, один раз в сутки, в дозе соответственно возрасту, но не превышавшей 15 единиц, с последующим приемом глюкозы или сахара. Инъекции инсулина получили по одному разу 24 человека, по 2 раза — 2, по 3 раза — один и по 4 раза — один человек. Действие препарата сказывалось в первый же день после его введения и реже — на следующие сутки. Температура, если была повышенной, обычно падала, сыпь бледнела, а затем исчезала. Зуд быстро прекращался. Самочувствие больных улучшалось. Появлялся аппетит и потребность в сне.

Для достижения большего эффекта, инсулин желательно вводить в первые же дни сывороточной болезни.

Для иллюстрации приводим следующий случай сывороточной болезни, при котором проводилось лечение инсулином.

Больная Р. П., 13 лет, поступила в больницу 20/XI, на 2-й день болезни. Клинический диагноз: дифтерия зева и сывороточная болезнь. В прошлом перенесла корь, коклюш. Сывороток раньше не получала. Иммунизирована против оспы, брюшного тифа и паратифов. В день поступления температура 37,8°. Самочувствие удовлетворительное. Отмечает легкую боль при глотании. При осмотре слизистые оболочки зева гиперемированы, на миндалинах небольшие налеты сероватого цвета. Границы сердечной тупости в пределах нормы, тоны сердца приглушены, пульс 82 удара в минуту, удовлетворительного наполнения. В легких визикулярное дыхание. Со стороны органов брюшной полости изменений нет. Селезенка не прощупывается.

В день поступления больной введено 27 000 АЕ противодифтерийной сыворотки по способу Безредки.

С 21/XI по 25/XI самочувствие удовлетворительное, лихорадки нет. Из зева выделены бактерии дифтерии. С 26/XI по 28/XI температура в пределах 38—39°. Состояние тяжелое. Больная беспокойна, жалуется на мучительный зуд и боль в суставах. На груди, лице, верхних и нижних конечностях, включая и волосистые части, отмечается пятнистая уртикарная сыпь. Лицо, особенно веки и губы, отечны. Лимфатические узлы — подчелюстные, шейные и паховые — увеличены и болезненны. Тоны сердца глухие. Пульс до 130 ударов в минуту. В легких везикулярное дыхание. Стул жидкий, до 4 раз в сутки.

Введено под кожу 10 единиц инсулина с последующим вливанием внутривенно 20 мл 40% раствора глюкозы. На 2-й день после введения инсулина состояние больной улучшилось. 29/XI температура 36,7°, состояние удовлетворительное. Боль в суставах уменьшилась. Лимфатические узлы еще увеличены, но безболезненны. Стул один раз в сутки.

С 30/XI по 7/XII лихорадки нет. Состояние с каждым днем улучшается. Боль в суставах прекратилась. 7/XII больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 28/XI: л. 5900, э. 6%, п. 7%, с. 55%, лимф. 28%, мон. 4%; РОЭ 16 мм в час; от 2/XII: л. 6200, э. 2%, п. 5%, с. 63%, лимф. 26%, мон. 4%; РОЭ 14 мм в час.

Моча от 21/XI: удельный вес 1027, белка 0,033‰, лейкоцитов 2—3 в поле зрения.

В приведенном случае инсулин при сывороточной болезни оказал хорошее лечебное действие.

По нашим данным, из 28 больных с сывороточными явлениями, лечившихся инсулином, у 17 получен хороший результат. Клинические проявления сывороточной болезни обычно в течение 1—2 дней с момента одно-

кратного введения инсулина исчезали. У 9 больных после введения инсулина наблюдалось облегчение, но сывороточные явления ликвидировались постепенно, в течение 3 суток, и только у 2 больных, несмотря на 3—4-кратные введения инсулина, не получено должного эффекта.

Наши наблюдения показали, что применение инсулина при тяжелых формах сывороточной болезни оказывает весьма благоприятное воздействие: исчезают зуд, отеки, беспокойство больного и другие симптомы болезни.

О механизме благоприятного воздействия инсулина при сывороточной болезни мы не нашли никаких указаний в доступной нам литературе.

Положительный эффект от инсулинотерапии при сывороточной болезни следует рассматривать, по нашему мнению, с точки зрения патогенеза этого заболевания. При развитии сывороточных явлений обычно возникает в той или иной мере раздражение нервной системы. Известно, что чрезмерное раздражение нервной системы, особенно вегетативной, вызывает увеличение уровня сахара в крови (неврогенная глюкозурия). Углеводный обмен регулируется не только поджелудочной железой, но и другими железами внутренней секреции: гипофизом, надпочечниками, щитовидной железой.

Выше уже отмечалось, что частота сывороточной болезни зависит от индивидуальных свойств организма, в частности от нарушения гормональных функций. По мнению Kammerer (1936) и других авторов, щитовидная железа и другие эндокринные железы безусловно влияют на аллергически-анафилактические явления. Биохимические исследования крови показывают, что сахар в крови повышается по мере нарастания тяжести сывороточной болезни.

Инсулину принадлежит важная роль в регуляции углеводного обмена. Он снижает содержание сахара в крови и способствует усвоению тканями углеводов. Введение небольших доз инсулина при сывороточной болезни нормализует содержание сахара в крови и создает наиболее благоприятные условия для ликвидации патологического процесса.

На эффективность инсулина при лечении сывороточной болезни указывает Б. С. Гиршберг (1939). Автор

применял инсулин в дозах от 5 до 15 единиц, в зависимости от возраста больного, по 2 раза в день. По его данным, у всех 14 больных, лечившихся инсулином, отмечался положительный результат.

ПРОФИЛАКТИКА СЫВОРОТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

В профилактике сывороточной болезни и анафилактического шока имеет значение: 1) улучшение качества сыворотки; 2) предупреждение анафилактического шока десенсибилизацией организма; 3) соблюдение профилактических мероприятий при введении сыворотки.

Улучшение качества иммунных сывороток. Давно известно, что свежие сыворотки, полученные из крови животных (чаще всего лошадей), подвергавшихся иммунизации микробами, их токсинами или анатоксинами, имеют более выраженные токсические свойства по сравнению с выдержанными. Поэтому иммунные сыворотки после их изготовления необходимо выдерживать в темном и прохладном месте при температуре от 2 до 10° выше нуля не менее, как указывают Н. И. Власьевский и Е. Ф. Гогин (1934), 4—6 месяцев.

В некоторых институтах сыворотка выпускается с 2-месячной выдержкой, но с предварительным прогреванием при температуре 56° в течение одного часа (Н. Н. Левитов, 1943).

С целью снижения частоты сывороточной болезни хорошо применять более концентрированные сыворотки, с высоким титром и сравнительно меньшим содержанием белка. Очищают и концентрируют сыворотки методом ферментативного гидролиза (Диаферм-2 и Диаферм-3), электродиализа, водного или комбинированного диализа.

Иммунные сыворотки, очищенные от балластных белков, применялись с лечебной целью в нашей стране еще в 1913 г. С целью предупреждения тяжелых сывороточных осложнений Б. А. Эгиз и Б. А. Колли (1913) применили очищенную сыворотку у 105 больных дифтерией в Морозовской больнице с положительным результатом, но после инъекции, как указывают авторы, отмечалась сильная болезненность.

А. Н. Власова (1938) применила у 122 больных дифтерией диализованную сыворотку с некоторым успехом

в смысле облегчения тяжести сывороточной болезни, но процент сывороточных реакций в группе получивших диализованную сыворотку, по ее мнению, не был снижен. Такие же данные о частоте сывороточной болезни при применении противоскарлатинозной очищенной сыворотки у 252 больных скарлатиной приводятся в работе Н. А. Никитиной (1941).

Наши наблюдения показали, что применение в лечебной практике диализованных противодифтерийных сывороток и особенно Диаферм-2 и -3 является перспективным как с точки зрения облегчения тяжести сывороточной болезни, так и уменьшения процента этого заболевания (см. раздел «Клинические особенности сывороточной болезни при применении очищенных сывороток»).

Высокое качество сывороток в смысле снижения частоты сывороточной болезни зависит не только от очистки их от балластных белков, но и от времени года (сезона), в период которого производилось кровопускание иммунизированных лошадей для изготовления сывороток. Наши наблюдения показали, что некоторые серии противодифтерийной сыворотки, изготовленные в Одесском институте эпидемиологии и микробиологии при одинаковых технических условиях, отличаются одна от другой по частоте появления сывороточной болезни (табл. 9).

Из табл. 9 видно, что при применении противодифтерийной сыворотки, изготовленной из крови иммунизированных лошадей, кровопускание которым было сделано в весенние месяцы (март, апрель, май), заболевших сывороточной болезнью было 50%, тогда как при применении сыворотки, изготовленной из крови, полученной осенью (сентябрь, октябрь, ноябрь), заболело этой же болезнью 27,1%, летом (июнь, июль и август) — 36,8%, зимой (декабрь, январь и февраль) — 38,1%. Разница в титре и в сроках выдержки сывороток не настолько большая, чтобы такое высокое колебание процента заболеваемости сывороточной болезнью можно было отнести за счет этих показателей, тем более, что титр сывороток, изготовленных из крови лошадей, полученной в весенние и зимние месяцы, выше по сравнению с титром сывороток, изготовленных из крови, полученной в другое время года.

ТАБЛИЦА 9

Частота сывороточной болезни при введении противодифтерийной сыворотки в зависимости от времени кровопускания у иммунизированных лошадей

Время кровопускания по месяцам	№ серии	Средний срок выдержки сыворотки в месяцах	Средний титр	Количество больных, лечившихся сывороткой	Количество заболевших сывороточной болезнью	
					абс. число	%
Март, апрель, май . . .	23, 27, 46	9	681	134	67	50
Июнь, июль, август . .	11, 12, 29, 31, 34	10	675	160	59	36,8
Сентябрь, октябрь, ноябрь	15, 16, 19, 36, 37	10,4	600	103	28	27,1
Декабрь, январь, февраль	18, 21, 39, 42	14	687	126	48	38,1
Все месяцы	Все серии	10,3	648	523	202	38,6

Различная частота сывороточной болезни, как указано выше, может также зависеть от времени применения сыворотки. Данные, приведенные в табл. 4, показывают, что заболеваемость сывороточной болезнью больных дифтерией, лечившихся противодифтерийной сывороткой, весной (III—V месяц) составляет 48,7%; летом (VI—VIII месяц) — 31,2%, осенью (IX—XI месяц) — 41% и зимой (XII—II месяц) — 48,2%. Следовательно, наименьший процент сывороточной болезни наблюдается при применении сыворотки в летнее время, что, по-видимому, связано с индивидуальными свойствами организма человека и окружающей его средой.

Таким образом, имеется некоторое несоответствие с данными, приведенными в табл. 9, где наименьший процент заболеваемости сывороточной болезнью наблюдается при применении сыворотки, изготовленной из крови лошадей, полученной в осеннее время.

Для более подробной характеристики ниже приводим табл. 10 и рис. 5, в которых показана сравнительная

частота сывороточной болезни в зависимости от времени кровопускания лошадей и времени применения сыворотки только тех серий, которые приведены в табл. 9.

Из табл. 10 видно, что наибольшее количество заболевших сывороточной болезнью было в весенние месяцы. Количество заболевших сывороточной болезнью в зависимости от времени кровопускания в весенние меся-

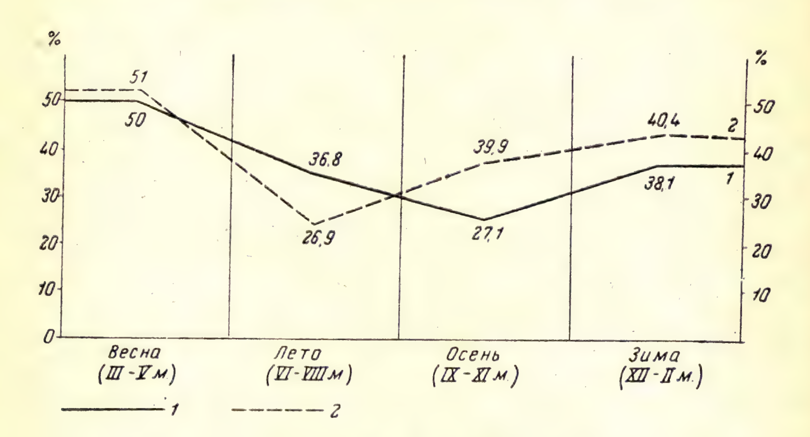


Рис. 5. Частота сывороточной болезни в зависимости от времени кровопускания у лошадей и времени применения противодифтерийной сыворотки.

—— *1*% сывороточной болезни в зависимости от времени кровопускания;
– – – – *2*% сывороточной болезни в зависимости от времени применения сыворотки.

цы составляет 50% и в зависимости от времени применения сыворотки в эти же месяцы — 51%. Сравнительно низкий процент (26,9) заболевших сывороточной болезнью в летнее время, по-видимому, связан с более благоприятными внешними условиями, создавшимися для организма человека. Наиболее низкий процент (27,1%) заболевших сывороточной болезнью от применения сыворотки, изготовленной из крови, полученной у лошади в осеннее время, можно объяснить наиболее благоприятными условиями, созданными для животных в это время.

Выше было указано, что некоторые авторы понижение аллергического состояния организма животных в летнее время связывают с пищевым режимом, а также

ТАБЛИЦА 10

Сравнительная частота сывороточной болезни в зависимости от времени кровопускания лошадей и времени применения противодифтерийной сыворотки

Время кровопускания лошадей, иммунизированных дифтерийным анатоксином	№ серии	Количество лиц, получивших сыворотку	Количество заболевших сывороточной болезнью		В зависимости от времени применения сыворотки							
			абс. число	%	весна (III—V месяц)		лето (VI—VIII месяц)		осень (IX—XI) (месяц)		зима (XII—II месяц)	
					количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью	количество лиц, получивших сыворотку	количество заболевших сывороточной болезнью
Март, апрель, май	23, 27, 46	134	67	50	28	17	14	5	86	42	6	3
Июнь, июль, август	11, 12, 29, 31, 34	160	59	36,8	53	24	72	21	12	3	24	11
Сентябрь, октябрь, ноябрь .	15, 16, 19, 36, 37	103	28	27,1	3	2	65	16	37	10	6	—
Декабрь, январь, февраль .	18, 21, 39, 42	126	48	38,1	16	8	16	3	88	34	6	3
Все серии	Все серии	523	202	38,6	100	51	167	45	223	89	42	17
В %		100	38,6	—	100	51	100	26,9	100	39,9	100	40,4[1]

[1] Процент (40,4%) приводится условно вследствие малого числа больных (42).

воздействием солнечных лучей. Для изучения столь сложного вопроса необходимо было выяснить некоторые условия внешней среды, в которых находились лошади.

По данным ветеринарного отдела Одесского института эпидемиологии и микробиологии, лошади получали овес или различные мельничные отходы (муку, отруби), сено или солому, кроме того, соль и мел постоянно. В хорошую погоду лошади находились во дворе на открытом воздухе, а в плохую — в конюшне; на пастбище не выгонялись. Корм нового урожая обычно доставляется в конце лета и осенью. Таким образом, наиболее полноценное питание (свежий корм с большим содержанием витаминов и различных солей) лошади получали в осеннее время.

Если оценивать сравнительное уменьшение частоты сывороточной болезни с точки зрения воздействия солнечных лучей, то этот фактор в условиях Одессы весьма благоприятный для организма с ранней весны до поздней осени.

Итак, на основании приведенных выше данных можно сделать заключение, что качество сыворотки в смысле уменьшения частоты сывороточной болезни зависит не только от техники ее приготовления, но и от индивидуальных свойств организма лошади в различных условиях окружающей ее среды.

Сравнительно невысокий процент заболеваний сывороточной болезнью, наблюдающийся при применении сыворотки, изготовленной из крови, полученной у лошадей в осеннее время, по-видимому можно объяснить тем, что в этот период лошади получают наиболее хорошее питание (свежий корм нового урожая с большим содержанием витаминов, различных солей и пр.).

Для более убедительных выводов необходимо столь важный вопрос изучать в условиях клиники в комплексе с научными сотрудниками сывороточного отделения института.

Предупреждение анафилактического шока способом десенсибилизации организма малыми дозами лошадиной сыворотки. А. М. Безредка (1928) экспериментами на животных показал, что для десенсибилизации организма требуется введение того же чужеродного белка, которым вызвана сенсибилизация. На основании многочисленных опытов на животных он предложил для предупреждения

анафилактического шока у человека с целью десенсибилизации организма предварительно вводить под кожу 0,5—1 мл лошадиной сыворотки, а затем через 4 часа, если нет реакции, всю остальную предназначенную лечебную дозу.

Для сокращения срока десенсибилизации первую дозу 0,5 мл сыворотки рекомендуется вводить внутримышечно, в таких случаях рассасывание происходит быстрее, и через 2 часа можно вводить всю предназначенную дозу сыворотки.

В настоящее время, в связи с высокой концентрацией иммунных сывороток, а также сравнительно большим количеством людей, предварительно подвергавшихся сенсибилизации, предложен видоизмененный способ десенсибилизации дробными дозами сыворотки. Во избежание анафилактических явлений при введении чужеродной сыворотки с лечебной и профилактической целью больному вводят внутримышечно первую дозу 0,1 мл сыворотки, разведенной физиологическим раствором в 10 раз, и через 30 минут — 0,7 мл этой же разведенной сыворотки, а затем, при отсутствии реакции, через $1^{1}/_{2}$—2 часа — остальную лечебную или профилактическую дозу сыворотки.

Если больной в прошлом получал сыворотку, т. е. организм его заведомо сенсибилизирован, или после предварительного введения 0,1—0,7 мл сыворотки выявлена повышенная чувствительность организма к чужеродному белку, то следующее введение сыворотки рекомендуется назначать также в разведенном виде (1 : 10) и дробными, постепенно нарастающими дозами, например: 0,1 мл, через 30 минут 0,7 мл, затем через час 1 мл и в четвертый раз через один час 2 мл. Некоторым больным в особо ответственных случаях рекомендуется введение через час 1—2 мл неразведенной сыворотки, а затем через 30—60 минут при отсутствии реакции следует вводить всю остальную лечебную дозу. Таким же методом можно пользоваться и при введении чужеродного гамма-глобулина.

Однако единой методики десенсибилизации дробными, постепенно нарастающими дозами сыворотки, применяемой у заведомо сенсибилизированных или аллергизированных больных, не существует. Лечащий врач при введении сыворотки в каждом отдельном случае должен

подходить строго индивидуально. Для выявления повышенной чувствительности организма можно также рекомендовать введение внутрикожно 0,1 мл разведенной 1 : 10 лечебной сыворотки или гамма-глобулина. О чувствительности организма судят по реакции, развившейся в течение 20—30 минут на месте инъекций в виде гиперемии и отечности.

Для иллюстрации способа применения дробных доз сыворотки с целью предупреждения анафилактического шока приводим два случая сывороточных явлений у больных дифтерией.

Мальчик Т. М., 1 года 4 месяцев, поступил в больницу 9/IX, на 3-й день болезни. Клинический диагноз: дифтерия зева и анафилактическая реакция. Ребенок 7 месяцев назад лечился в больнице по поводу предполагаемой дифтерии, получал противодифтерийную сыворотку, вакцинирован против оспы. У мальчика распространенная форма дифтерии с тяжелым течением. Из зева выделены бактерии дифтерии. В день поступления ребенку была назначена противодифтерийная сыворотка. В связи с тем что больной недавно уже лечился противодифтерийной сывороткой, было решено в целях предупреждения анафилактического шока сыворотку вводить дробными, постепенно нарастающими дозами. В день поступления, в 15 часов, больному введено под кожу 0,5 мл противодифтерийной сыворотки. Во время и после впрыскивания реакция не наблюдалась. В 16 часов было введено дополнительно 0,5 мл противодифтерийной сыворотки. Ребенок перенес инъекцию сыворотки удовлетворительно. В 17 часов мальчику введено под кожу в третий раз 1 мл противодифтерийной сыворотки. После впрыскивания наблюдался небольшой местный отек и краснота, а также повышение температуры до 38,2°. В 21 час 30 минут ребенку было введено под кожу 15 000 АЕ противодифтерийной сыворотки. Во время введения сыворотки реакция не наблюдалась, но через 8 часов состояние больного ухудшилось.

10/IX к 6 часам утра развились сывороточные явления в форме анафилактической реакции, которая наблюдалась около 3 часов. В связи с тяжелой формой дифтерии 10/IX было введено дополнительно под кожу 40 000 АЕ противодифтерийной сыворотки. Во время и после введения сыворотки побочных явлений больше не наблюдалось.

Начиная с 12/IX у ребенка наступило улучшение, и 23/IX он выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Этот случай представляет интерес в том отношении, что организм ребенка был предварительно сенсибилизирован. Высокая чувствительность организма к сыворотке была выявлена введением дробных доз и небольшой лечебной дозы противодифтерийной сыворотки, которые вызвали легкие анафилактические реакции. Возможно, что у данного больного введение большого количества

сыворотки без предварительной десенсибилизации могло бы вызвать тяжелый анафилактический шок. Троекратное впрыскивание дробных доз и подкожное введение лечебной дозы (15 000 АЕ) сыворотки привели к полной десенсибилизации организма, после чего было введено 40 000 АЕ противодифтерийной сыворотки без сывороточных явлений. Правильно поступил лечащий врач, применяя для десенсибилизации и лечения ребенка сыворотку одной серии (№ 33).

Девочка Б. Н., 7 лет, поступила в больницу 16/II, на 2-й день болезни. Клинический диагноз: дифтерия зева и анафилактическая реакция. В прошлом девочка перенесла корь, ветряную оспу и год назад дифтерию, лечилась противодифтерийной сывороткой. При осмотре температура 37,9°. Состояние средней тяжести. Дифтерия локализованной формы.

В день поступления в 22 часа было введено под кожу 0,5 мл противодифтерийной сыворотки. Больная сыворотку перенесла удовлетворительно. Однако на месте введения сыворотки появилась небольшая краснота и местный отек. В 24 часа было введено дополнительно 1 мл противодифтерийной сыворотки, а через 30 минут после введения температура повысилась до 40°. Больная беспокойна, отмечается резкий зуд, на коже в области груди и живота появилась уртикарная сыпь. Тоны сердца глухие, пульс 120 ударов в минуту, мягкий. Дыхание учащено. Такое состояние продолжалось до 50 минут, после чего сыпь исчезла и состояние ребенка улучшилось.

17/II в 4 часа утра было введено дополнительно 2 мл противодифтерийной сыворотки. Через 30 минут после введения сыворотки у ребенка развились анафилактические явления: судороги, кожа и слизистые оболочки бледные, дыхание частое, поверхностное, лицо отечное. На груди и животе высыпала крапивница. Тоны сердца глухие, пульс частый, слабого наполнения. Ребенку ввели под кожу 0,5 мл солянокислого адреналина (1 : 1000) с физиологическим раствором. Реакция продолжалась до одного часа, после чего состояние улучшилось.

17/II утром температура 37,4°, состояние удовлетворительное. Ребенок осмотрен консультантами. Заключение: ввиду нетяжелой формы дифтерии и наличия у ребенка анафилактических явлений рекомендуется от введения противодифтерийной сыворотки воздержаться.

С 17/II по 22/II у ребенка отмечалась субфебрильная температура. Состояние постепенно улучшалось. Сывороточные явления не повторялись. С 23/II лихорадки нет. Состояние удовлетворительное.

26/II девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Этот случай является поучительным в том отношении, что первая доза 0,5 мл сыворотки не вызвала заметной общей реакции организма. Если бы ребенку была ведена большая доза (вместо 1 мл) сыворотки, то,

по-видимому, развился бы тяжелый анафилактический шок.

Применяя дробные дозы сыворотки, мы тяжелую анафилактическую реакцию делим на более легкие, дробные реакции, до тех пор, пока наступит полная десенсибилизация организма (антианафилаксия).

Применение дробных доз сыворотки с целью десенсибилизации является эффективным в смысле предупреждения анафилактического шока, но сывороточную болезнь, для развития которой требуется дополнительный срок инкубации, предотвратить не может.

Попытки предупредить сывороточную болезнь и анафилактический шок применением химических средств. Для профилактики сывороточной болезни и анафилактического шока многие авторы рекомендуют предварительно или вместе с сывороткой вводить различные химические вещества. По мнению Netter, предварительное введение 0,75—1 г хлористого кальция внутрь 3 дня подряд смягчает и даже устраняет сывороточную болезнь (цит. по И. И. Андрезену). Л. В. Аксенов (1913) с целью предупреждения сывороточной болезни применял способ Netter, но не получал положительных результатов. О. И. Молчанова (1916) с первого же дня после введения сыворотки применяла 2% раствор хлористого кальция внутрь, но без всякого успеха.

К. Ш. Глухов, П. П. Садовский и Н. В. Чернов (1933) при лечении дифтерии и скарлатины вводили под кожу и внутримышечно одновременно с сывороткой 10—15% раствор гипосульфита натрия в количестве 10—20 мл. По их данным, применение гипосульфита натрия снижает процент сывороточной болезни в $1^1/_2$—2 раза и способствует уменьшению тяжелых форм сывороточной болезни. L. Nitulescu (1938) при применении аскорбиновой кислоты с целью профилактики сывороточной болезни в дозах 100—200 мг получил уменьшение сывороточных заболеваний в 3—$3^1/_2$ раза.

В. В. Космачевский (1947) для предупреждения сывороточной болезни и анафилактического шока назначал симпатомиметин внутрь в дозах 0,1—0,5 мл ежедневно на протяжении 5 дней, причем первая доза вводится внутримышечно за 15—20 минут до введения сыворотки. По его данным, применение симпатомиметина значительно снижает количество заболеваний сывороточной

болезнью и для предупреждения анафилактического шока с успехом заменяет метод Безредки.

Некоторое предупреждающее значение при лечении сывороточных осложнений, как указывают А. Ф. Билибин и К. В. Бунин (1956), имеет димедрол, назначаемый в дозе 0,03 г 2 раза в день в течение 5—7 дней подряд.

В заключение необходимо все же отметить, что описанные выше химические средства, применяемые с целью предупреждения сывороточной болезни и анафилактического шока, по-видимому, оказались недостаточно эффективными, вследствие чего они не получили массового практического применения.

Соблюдение основных принципов профилактики при введении сыворотки. Перед введением человеку сыворотки необходимо прежде всего собрать подробные анамнестические сведения относительно применяемой раньше серотерапии или серопрофилактики, а также перенесенных болезней как больным, так и близкими его родственниками. Из перенесенных заболеваний обращается особое внимание на аллергические (крапивница, диатезы, бронхиальная астма, ревматизм, сенная лихорадка, ангионевротический отек), а также учитываются такие заболевания, как спазмофилия, различные приступы судорог, особенно у детей, увеличение щитовидной железы (базедова болезнь). Важно выяснить индивидуальные особенности больного, его повышенную чувствительность к чужеродному белку, возможность идиосинкразии к лошадиному мясу, к запаху конюшни и др.

Всем таким лицам, у которых в анамнезе имеются указанные выше заболевания или извращенная чувствительность к чужеродному белку, во избежание анафилактического шока рекомендуется проводить десенсибилизацию организма методом дробных, постепенно нарастающих доз сыворотки. Однако лечащему врачу не всегда удается выяснить точные анамнестические данные, часто больные или их близкие родственники не знают о применении сыворотки в прошлом. Кроме того, некоторые лица могут иметь повышенную чувствительность к чужеродному белку по неизвестным нам причинам. Поэтому в целях предупреждения анафилактического шока необходимо всем лицам применять описанный выше способ десенсибилизации. Перед введением лечебной дозы сыворотки таким лицам можно рекомен-

довать введение раствора адреналина и атропина по 0,5 мл (1 : 1000) или димедрол по 0,03 г внутрь.

В отношении дозировки сывороток мы руководствуемся главным образом формой заболевания и временем введения сыворотки. Чем тяжелее заболевание и чем позднее начинается лечение, тем сравнительно больше вводится сыворотки.

Возрасту, в смысле дозировки, мы не придаем большого значения. Детям до одного года рекомендуется вводить половинную дозу взрослого человека.

Сыворотку обычно вводят внутримышечно или под кожу, тяжелобольным иногда можно вводить внутривенно и в спинномозговой канал (при столбняке).

Техника введения сыворотки внутримышечно или подкожно не представляет особых затруднений. При внутримышечном введении требуется большая предосторожность в отношении травмирования нервных веток. Например, чтобы не поразить седалищный нерв, необходимо делать инъекцию в наружно-верхний квадрант ягодичной области. В ягодичную мышцу вводят лечебную сыворотку большинство врачей.

При внутримышечном введении антитоксина наибольшая концентрация его в крови наступает через одни сутки, при подкожном введении — значительно позже.

Внутривенозный способ введения сыворотки применяется при тяжелых заболеваниях. При этом способе сыворотку вводят частично (10 000—30 000 АЕ или 20—50 мл), а остальную часть внутримышечно или под кожу.

Если больной страдает аллергическим заболеванием или раньше получал сыворотку, т. е. организм вероятно сенсибилизирован, то во избежание развития анафилактического шока, введение сыворотки внутривенно и в спинномозговой канал не следует делать.

Наиболее безопасным местом для прокола является промежуток между IV—V и III—IV поясничным позвонком. Шприц и иглу обеззараживают кипячением в течение 30 минут.

После введения иглы в канал, спинномозговую жидкость выпускают медленно (каплями) в количестве до 20 мл, затем шприцем очень медленно вводят лечебную сыворотку приблизительно 5 мл в минуту. Количество вводимой сыворотки не должно превышать выпущенной жидкости. Остальную дозу сыворотки впрыскивают

внутримышечно или под кожу. Сыворотку набирают в шприц через иглу непосредственно из ампулы.

Серотерапия и серопрофилактика применяются при строго определенных показаниях. Введение сыворотки производится под наблюдением врача.

Введение сыворотки внутривенно, в спинномозговой канал и лицам, ранее подвергавшимся серотерапии, выполняет врач с помощью медицинской сестры.

Введение сыворотки иногда сопровождается различными реакциями. В очень редких случаях возможны явления коллапса. У таких больных введение сыворотки немедленно прекращают и принимают срочные меры к восстановлению сердечно-сосудистой деятельности (впрыскивают 0,5—1 мл 0,1% раствора адреналина в зависимости от возраста, кофеин, камфару и др.). Желательно вводить сыворотку одной серии, хотя смешение серий не противопоказано. Сыворотка бракуется: при нарушении целости ампул, при отсутствии на ампуле этикетки с указанием института, изготовившего сыворотку, названия препарата, номера серии и государственного контроля, количества сыворотки в миллилитрах и в антитоксических единицах, срока годности.

Наличие в сыворотке легкой мути и небольшого осадка не является препятствием для ее подкожного или внутримышечного применения, но в этом случае при введении необходимо сыворотку набирать в шприц так, чтобы осадок оставался на дне ампулы. Помутневшую сыворотку нельзя вводить внутривенно или в спинномозговой канал.

Сыворотка должна иметь слабый запах хлороформа или фенола и не должна иметь гнилостный запах.

Сыворотки, подвергавшиеся замерзанию, имеют хлопчатый осадок, антитоксические свойства их ничтожны, а поэтому для практического применения с лечебной или профилактической целью они непригодны. Сыворотки хранят в сухом и темном месте при температуре от 2 до 10° выше нуля.

Сыворотку перед введением необходимо прогревать в горячей воде при температуре до 40° в течение 30 минут.

При появлении первых признаков анафилаксии (беспокойство больного, боль в области поясницы, бледность кожных покровов, одышка, частое сердцебиение и др.) введение сыворотки немедленно прекращают и больному

оказывают срочную помощь (см. раздел «Лечение сывороточной болезни»).

В целях предупреждения развития местной анафилактической реакции, так называемого феномена Артюса — Сахарова, рекомендуется лечебную сыворотку вводить с короткими промежутками между инъекциями, лучше ежедневно, до наступления улучшения.

Вводить сыворотку через неделю после начала первой инъекции небезопасно, так как за этот период может развиться сенсибилизация организма.

За лицом, получившим сыворотку, особенно повторно, требуется наблюдение в течение 30—60 минут. Если сывороточная реакция наступает позже этого времени, она не представляет опасности для жизни больного.

При строгом соблюдении изложенных выше профилактических мероприятий реактивные проявления, возникающие вследствие введения лечебных сывороток, как правило, не должны быть опасными для жизни больного.

Конечно, сывороточная болезнь далеко не безразлична для организма человека: иногда лошадиная сыворотка вызывает ряд сложных реактивных процессов. Но эти явления менее опасны по сравнению с действием микробов и их токсинов, против которых применяется сыворотка с лечебной или профилактической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сывороточная болезнь представляет собой сложное аллергическое заболевание и имеет важное значение в общей патологии. Этиологический фактор этой болезни (сыворотка) в основном нам известен. Но изучение этого фактора с точки зрения влияния его на организм человека представляет некоторую трудность. Несмотря на сравнительно большое количество экспериментальных работ, некоторые вопросы патогенеза сывороточной болезни и анафилактического шока еще не разрешены и нуждаются в пересмотре в свете современных достижений в учении об аллергии.

Значительно меньше работ посвящено изучению клиники, терапии и профилактики сывороточной болезни и анафилактического шока. Поэтому новые исследования и наблюдения в этой области в условиях клиники представляют значительный интерес и имеют важное прак-

тическое значение как для предупреждения сывороточных осложнений, так и для понимания сложных аллергических реакций при многих других заболеваниях.

На основании анализа литературы, главным образом отечественной, а также данных наших многочисленных наблюдений, произведенных в продолжение многих лет работы в инфекционной клинике и крупной инфекционной больнице, мы пытаемся показать несостоятельность локалистических теорий (гуморальной, клеточной, повреждения тканей и др.), если они теоретически обоснованы вне связи с комплексом явлений внутренней и внешней среды. Современные достижения в учении об аллергии, а также данные наших наблюдений дают возможность рассматривать патогенез сывороточной болезни и анафилактического шока в свете учения И. П. Павлова.

Патогенез сывороточной болезни родствен патогенезу анафилактического шока. В обоих процессах решающее значение имеет взаимодействие сывороточного антигена с антителом. Анафилактический шок обычно развивается при повторном введении сыворотки. Сывороточная болезнь может возникнуть при первичном введении сыворотки, но для развития последней требуется длительный инкубационный период.

Под влиянием повторно введенного или длительного воздействия (при первичном введении) сывороточного антигена во взаимодействии с соответствующими антителами, образовавшимися в организме в процессе сенсибилизации, возникает суммация раздражений, которая при наличии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды может вызвать чрезмерное возбуждение рефлекторных центров и нарушения деятельности центральной нервной системы.

Сывороточная болезнь и анафилактический шок являются сложными патологическими реакциями целостного организма, реакциями, в процессе которых посредством нервных механизмов (рефлекторно) вовлекаются все органы и системы на устранение патологических условий, создавшихся в организме. Таким образом, защитные функции в организме возникают быстро с развитием сывороточных реакций.

Наши наблюдения показали, что частота сывороточной болезни зависит от индивидуальных свойств орга-

низма и факторов внешней среды, от наличия предварительной сенсибилизации, возраста больного, времени года (сезона), в период которого применялась сыворотка, основного заболевания, от количества и качества вводимой сыворотки.

Применение очищенных сывороток с помощью метода водного диализа и Диаферм-2 и Диаферм-3 является перспективным как с точки зрения облегчения тяжести течения сывороточной болезни, так и уменьшения процента этого заболевания.

Наблюдается некоторая зависимость клинических проявлений сывороточной болезни от возраста больного, основного заболевания, времени года (сезона), в период которого применялась сыворотка, а также от качества и количества вводимой сыворотки. Клинические проявления сывороточной болезни у взрослых несколько отличаются от сывороточных проявлений у детей. У взрослых (свыше 15 лет) сравнительно чаще наблюдаются артральгии, поражение суставов (синовиты и невралгии). У детей чаще отмечается рвота, понос и катаральные явления верхних дыхательных путей.

Сывороточная болезнь у больных скарлатиной наблюдается обычно чаще и клинически проявляется в более тяжелой форме.

Как при сывороточной болезни, так и при анафилактических реакциях имеется нарушение нервной системы, отмечаются головная боль, тошнота, рвота, повышенная температура, появление сыпи, зуд, выраженный дермографизм, ангионевротический отек, увеличение лимфатических узлов, боль в суставах, мышцах, боль по ходу нервных стволов, потливость и др.

В начале заболевания обычно наблюдается возбуждение, затем наступает фаза торможения, заканчивающаяся угнетением.

В крови при сывороточной болезни обычно бывает лейкопения, эозинофилия, относительный лимфоцитоз. При тяжелой форме сывороточной болезни иногда уменьшается количество тромбоцитов.

Данные наших наблюдений позволяют считать, что тяжелые формы сывороточной болезни могут понизить сопротивляемость организма больного и обострить течение основного заболевания.

Осложнения при лечении антибиотиками

Учение об антибиотиках является одной из важных проблем современной терапии. Антибиотики широко применяются врачами всех специальностей, особенно при инфекционных болезнях.

В 1955 г. на Всесоюзной конференции по антибиотикам в Москве было подчеркнуто, что создание новых лекарственных форм во многом зависит от предупреждения побочных проявлений, связанных с применением антибиотиков и повышением эффективности этих препаратов.

В зарубежной и отечественной литературе с каждым годом все чаще появляются сообщения о тяжелых осложнениях, связанных с применением антибиотиков.

Осложнения при лечении антибиотиками, или «лекарственная болезнь» (Е. М. Тареев, 1955), у некоторых больных может протекать в тяжелой форме и даже заканчиваться летальным исходом. Широкое и особенно неправильное применение антибиотиков создает лекарственноустойчивые формы микробов.

М. Н. Лебедева и С. Д. Воропаева (1960) указывают на рост процента устойчивых к пенициллину штаммов стафилококков по годам: 1943 г.— 12%, 1945 г.— 21,5%, 1948 г.— 68%, 1952 г.— 75%. Можно предполагать, что в настоящее время процент еще выше.

Тщательное изучение патогенеза, клиники и профилактики осложнений, связанных с антибиотикотерапией, является важным как для предупреждения реактивных проявлений, так и для понимания аллергических реакций, наблюдающихся при многих заболеваниях.

Мы считаем, что главным мероприятием по предупреждению или снижению тяжести реактивных проявлений является хорошо собранный анамнез больных о перенесенных в прошлом аллергических заболеваниях, об аллергизации организма различными сыворотками, лекарствами, о повышенной чувствительности организма больного к различным факторам внешней среды и др.

Эффективность антибиотиков при правильном, научно обоснованном применении всеми признана. Мы согласны с критикой Х. Х. Планельеса и А. М. Харитоновой по адресу некоторых зарубежных и отечественных авторов, которые переоценивают опасность антибиотикотерапии.

Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова приводят пример из опубликованной работы Finland (1959), в которой автор утверждает, что в настоящее время наблюдается большее число случаев смерти от сепсиса, чем это было в доантибиотическую эру. С таким высказыванием мы категорически не согласны, оно может дезориентировать некоторых врачей. Известно что, применяя антибиотики (пенициллин, стрептомицин, левомицетин, тетрациклин и др.), мы во много раз снизили летальность при многих тяжелых и даже в прошлом безнадежных инфекционных болезнях.

Конечно, возможные осложнения, связанные с применением антибиотиков, не безразличны для организма человека, иногда они вызывают ряд сложных патологических реакций, но эти реактивные явления обычно менее опасны, чем действие микробов и их токсинов.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

В основу учения об антибиотиках положены явления антагонизма между микробами.

В 1871 г. русский ученый В. А. Манассеин впервые в мире открыл антагонистические свойства культуральной жидкости при выращивании зеленой плесени из рода Penicillium glaucum, а затем в 1872 г. русский дерматолог А. Г. Полотебнов эти открытия использовал для лечения гнойных и сифилитических язв; он применял повязки с зеленой плесенью в миндальном масле с положительным результатом.

В 1904 г. русский ветеринарный врач М. Г. Тартаковский впервые доказал, что вещество, образующее зеленую плесень, убивает возбудителя куриной чумы.

Все эти важные для того времени открытия, к сожалению, были забыты.

Первым антибиотиком бактериального происхождения была пиоционаза, полученная R. Emmorich и Löw в 1899 г. из культур синегнойной палочки (B. pyocyoneum). Пиоционаза убивала холерных вибрионов, бактерии дизентерии и брюшного тифа, чумы, стафилококки, пневмококки и др. В практике пиоционазу применяли местно. Однако вскоре этот антибиотик утратил свое значение.

Н. Ф. Гамалея получил из культуры синегнойной палочки бактерицидное вещество — пиокластин, активный in vitro против многих микробов и не токсичный для животных. Пиокластин в то время применялся для лечения гонореи.

В 1909 г. русский ученый П. Н. Лященков впервые открыл антибактериальный фермент, который A. Fleming (1922) изучил и назвал лизоцимом. Лизоцим рассматривается как антибиотик животного или растительного происхождения.

В 1928 г. русский биолог Б. П. Токин впервые открыл фитонциды — антибиотики растительного происхождения. Можно предполагать, что фитонциды по мере их усовершенствования в дальнейшем получат широкое применение.

В 1929 г. английский ученый A. Fleming обнаружил на чашке Петри торможение роста золотистого стафилококка вблизи плесени Penicillium notatum.

Фильтрат убитой культуры этой плесени оказался нетоксичным для животных. Методика получения этого вещества, названного Fleming пенициллином, была разработана английским ученым H. W. Florey. Работа Florey была опубликована в 1941 г.

В СССР пенициллин был получен З. В. Ермольевой и Т. И. Балезиной в 1942 г. из плесени Penicillium crustosum.

Бициллин — антибиотик, полученный из соединений двух молекул пенициллина с дибензил-этилендиамином. Этот антибиотик открыт в 1951 г. J. L. Szabo, C. D. Edwards, M. F. Bruce. Бициллин обеспечивает по-

степенное поступление пенициллина в кровь на протяжении длительного времени. Он противопоказан лицам с повышенной чувствительностью к пенициллину.

В 1939 г. R. J. Duboa, R. D. Hotchkiss, получили из культуры споровой аэробной бактерии (B. brevis) кристаллическое вещество — тиротрипсин, состоящее из двух полипептидов и названное тироцидином и грамицидином.

В 1942 г. Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова впервые получили антибиотик — грамицидин С (Cramicidinum S) из разновидности споровой бактерии (B. brevis). Советский грамицидин по химической структуре отличается от тироцидина Duboa. Он обладает более широким антибактериальным спектором действия.

В конце 1943 г. S. W. Waksman выделил антибиотик стрептомицин (Streptomycinum) из культуры лучистых грибков актиномицетов (Actinomices griseus). Этот грибок был открыт русским ученым А. В. Краинским в 1914 г., а антибиотические свойства этого грибка были впервые описаны Н. А. Красильниковым в 1941 г.

В 1947 г. J. Ehrlich и его сотрудники получили антибиотик хлоромицетин (Chloromycetinum) из культуральной жидкости особого штамма актиномицета (Streptomyces venezuelae) с широким спектром действия.

Советские и американские химики (М. М. Шемякин и А. С. Хохлов, 1953; J. Controulis с сотрудниками, 1949) независимо друг от друга синтезировали антибиотик, который в СССР назвали левомицетином (Laevomycetinum), а за рубежом — хлорамфениколом (Chloramphenicolum). Левомицетин представляет собой левовращающий изомер хлоромицетина.

В 1952 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков научными сотрудниками З. И. Элькиной, Л. Ф. Яхонтовой, Е. Н. Лазаревой и А. М. Рыкалевой был получен антибиотик из группы тетрациклинов — биомицин. Биомицин (Byomycinum) — антибиотик широкого спектра действия — представляет собой аналог ауреомицина, полученного B. M. Duggar в 1948 г. из культуральной жидкости актиномицета (Streptomyces aureofaciens).

В 1950 г. учеными США A. C. Findlay, G. L. Hobby, S. Pan и др. был открыт второй представитель группы

тетрациклинов — антибиотик террамицин (Terramycinum).

В 1953 г. L. Conover с сотрудниками был выделен третий представитель — антибиотик тетрациклин.

В СССР тетрациклин был получен в 1954 г. сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института имени С. Орджоникидзе и назван десхлорбиомицином, а затем в Институте фармакологии и экспериментальной химиотерапии АМН СССР был изготовлен цикломицин.

Эритромицин (Erytromycinum — антибиотик, который был получен в 1952 г. J. Meguire, R. L. Bunch, R. C. Anderson из культуральной жидкости актиномицета — Streptomyces erythreus.

В СССР эритромицин был выделен во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков. Эритромицин является ценным препаратом, особенно при бактериальных инфекциях.

Неомицины А, В и С — комплекс антибиотиков, полученных в 1949 г. S. A. Waksman, H. A. Lechevalier из культуральной жидкости актиномицета Streptomyces fradiae. Препарат, применяемый в клинике, содержит не менее 90% неомицина В. Неомицины по своим токсическим свойствам близки к стрептомицину.

Нистатин (синонимы: фунгацидин, микостатин) — антибиотик, который был получен в 1950 г. E. L. Hasen, R. Brown из культуры актиномицетов Streptomyces nursei. Нистатин активно подавляет рост патогенных грибков и некоторых простейших. Т. С. Бобкова и И. Н. Ковшарова (1957) получили нистатин из культур Actinomyces nursei при глубинной ферментации.

Пацитрацин — антибиотик, в состав которого входят более десяти полипептидов, выделен из культуры B. Jicheniformis B. A. Johnson с сотрудниками в 1945 г.

Колимицин (Colimycinum) — антибиотик из группы неомицинов, выделен в 1951 г. из культуры лучистого грибка Actinomyces fradiae var. spiralis в Институте по изысканию новых антибиотиков АМН СССР Г. Ф. Гаузе с сотрудниками. Колимицин активно действует на рост стафилококков и на грамотрицательные бактерии.

Полимиксины (Polymixinum) — антибиотики, выделенные из различных штаммов B. Polymixa. Впервые полимиксин был описан в 1947 г. R. G. Benedict,

A. F. Langeykke. В СССР полимиксин получен во Всесоюзном институте антибиотиков. Полимиксины активны к многим бактериям, которые не чувствительны к обычным антибиотикам.

Альбомицин (Albomycinum) выделен из культуральной жидкости лучистого грибка — Actinomyces subtropicus в лаборатории антибиотиков АМН СССР в 1949—1950 гг. Г. Ф. Гаузе с сотрудниками. В клинику поступает с 1951 г. Альбомицин с успехом применяется при лечении воспаления легких у новорожденных и при стафилококковом сепсисе.

Иманин (Imaninum) — антибиотик, полученный из зверобоя в 1948 г. в Институте микробиологии АН Украинской ССР В. Г. Дроботько с сотрудниками. Иманин обладает бактерицидным и бактериостатическим действием.

Эритрин — антибиотик, выделенный Л. А. Зильбером и Л. М. Якобсоном (1946) из эритроцитов различных животных.

Мицерин — антибиотик из группы неомицинов, получен в 1951 г. Ю. В. Соловьевой и З. Н. Беловой под руководством Х. Х. Планельеса.

Микроцид — антибиотик, выделенный в 1949 г. из плесневодного грибка сотрудниками Института микробиологии АН СССР Н. М. Пидопличко и В. И. Бирай.

Экмолин — антибиотик, который получен в 1952 г. из ткани рыб (З. В. Ермольевой с сотрудниками).

Саназин — синтетический препарат, гомолог антибиотика пиоционина, кристаллический порошок интенсивно синего цвета. В СССР саназин получен А. И. Киприяновым.

Аспергиллин — антибиотик, впервые полученный Н. А. Красильниковым из плесневого грибка Aspergillus niger (опубликован в 1944 г.). По спектру антибактериального действия аспергиллин имеет некоторое сходство с пенициллином. Применяется местно.

За последние годы получены новые отечественные антибиотики. К их числу относится мономицин — антибиотик, выделенный из культуральной жидкости Actinomyces circulatus. Мономицин имеет некоторое сходство с неомициновой группой, но обладает меньшей токсичностью и более широким антибактериальным спектром действия.

Феноксиметилпенициллин (пенициллин-У) получен во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков биосинтетическим путем при росте Penicillium crusogenicum с добавлением в ферментационную среду феноксиуксусной кислоты, выпускается в виде таблеток.

Пасомицин (парааминосалициловая соль дигидрострептомицина) — антибиотик, эффективно действующий против стрептомициноустойчивых бактерий туберкулеза (Т. А. Успенская, 1962).

Гризеофульвин — антибиотик, полученный в Ленинградском институте антибиотиков Министерства здравоохранения РСФСР. Гризеофульвин используется при лечении дерматомикозов.

Фумагиллин — антибиотик, обладающий избирательной амебоцидной активностью. В СССР фумагиллин получен во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков Министерства здравоохранения СССР из особого штамма аспергилла.

В настоящее время описано свыше 160 различных антибиотиков. Однако из них немногие могут быть использованы для лечения, так как они токсичны для человека.

Наряду с сообщениями в литературе об эффективном лечении антибиотиками появляются работы об осложнениях, связанных с применением антибиотиков.

В первые годы врачи не придавали большого значения побочным реакциям, связанным с антибиотикотерапией. Во многих сообщениях об эффективном лечении антибиотиками лишь в нескольких словах упоминалось о сыпях и других сопутствующих реакциях. Первые случаи единичных побочных осложнений в виде появления крапивницы и лихорадочных реакций, связанные с применением антибиотиков, были описаны в 1943 г. (Ch. S. Keefer с сотрудниками, 1943; C. Lyons, 1943).

В отечественной литературе первые случаи побочных осложнений при пенициллинотерапии были опубликованы в 1947 г. (П. И. Големба и Е. Н. Оганесян, 1947, и Я. Е. Хесин, 1947). В 1949 г. Л. Н. Машкиллейсон и С. Б. Веньямович описали сыпи при пенициллинотерапии.

Затем с каждым годом количество работ, посвященных побочным осложнениям при пенициллинотера-

пии, увеличивалось. Например, опубликованы работы следующих авторов: Е. А. Жербин и В. А. Козлова (1950), В. Я. Шлапоберский и И. В. Дыскин, (1950), А. Л. Мясников, Л. Х. Кечкер и Т. Я. Панфилова (1950), М. Н. Бухарович, (1951), А. А. Кантор (1951), Т. И. Попова (1952), Т. А. Коршевнюк (1953), Г. Ф. Пакур (1953), С. А. Русанов (1953), Г. В. Чернышев (1953), М. Е. Липец (1954), Р. Б. Шейдина (1954) и др.

Осложнения при стрептомицинотерапии впервые описали в 1949 г. Н. А. Васильев (1949), А. Е. Рабухин, Н. О. Василевич и З. Л. Лурье (1949), А. А. Харьков (1949). Затем появились работы следующих авторов: В. И. Кечкер (1950), А. Л. Михнев и И. М. Ганджа (1952), Н. С. Морозовский, Б. П. Александровский, А. А. Елозина, И. И. Розенберг и Р. П. Шапуро (1952), Н. С. Шейман (1953), М. Л. Зиньков (1954), М. Г. Масик (1954), Я. Ю. Попелянский (1954) и др.

Случаи побочных осложнений при синтомицинотерапии впервые были описаны Е. М. Гехт (1954), А. А. Каламкарян (1954), А. Н. Михайловым (1954), Г. А. Звягиной (1955), В. В. Пушкаревым (1955), Б. В. Рязанским (1955), В. А. Тимофеевой (1955) и др.

Побочные явления при левомицетинотерапии наблюдаются сравнительно реже.

Побочным осложнениям, связанным с применением антибиотиков тетрациклиновой группы, посвящено много работ. В этом отношении представляют интерес работы И. А. Кассирского, Г. Е. Вейнберга и У. А. Аскарова (1956) о побочных реакциях при биомицинотерапии, Л. И. Герасименко (1957) о побочных реакциях на антибиотики из тетрациклиновой группы и работы других авторов (В. И. Анашкина, 1957; Н. А. Тихонова, 1959, и др.).

Обзорные работы монографического характера, посвященные изучению побочных осложнений, связанных с применением антибиотиков, были опубликованы в 1958 г. (А. Л. Либов, 1958; В. А. Шорин, 1958, и др.). Более подробно и всесторонне освещены побочные явления, связанные с антибиотикотерапией, в монографии Х. Х. Планельеса и А. М. Харитоновой (1960). Труды указанных авторов сыграли важную роль в развитии антибиотикотерапии и в профилактике побочных реактивных проявлений.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ

За последние годы в отечественной и зарубежной литературе отдельными авторами предложены различные схемы и классификации, в которых сгруппированы все виды реактивных проявлений, связанных с применением антибиотиков и других химиотерапевтических веществ.

Е. М. Тареев (1955) предложил следующую группировку разнообразных клинических проявлений как лекарственной, так и сывороточной болезни:

1) банальная клиническая картина поздно возникающей (обычно на 7—9-й день) и циклически протекающей болезни, выражающейся прежде всего лихорадкой, поражением кожи, крови, суставов, лимфатических узлов и т. д.

2) синдром преимущественного и нередко затяжного поражения одного какого-либо органа: нефрит, гепатит, миокардит, тиреоидит, орхиэпидидимит, энцефалит или менинго-энцефалит и т. д.

3) та же банальная клиническая картина болезни, быстро прогрессирующая, однако, в тяжелое заболевание типа сепсиса или так называемой коллагеновой болезни: ревматоидного артрита, узелкового периартериита, острой рассеянной красной волчанки и т. д.

4) ранний синдром тяжелого и даже смертельного анафилактического шока нередко одновременно с некоторыми клиническими признаками обычного первого варианта болезни.

Приведенные Е. М. Тареевым варианты охватывают все побочные явления, вызванные химическими препаратами, в том числе и антибиотиками, а также и сыворотками.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ

При лечении больного инфекционным заболеванием играют важную роль три фактора, больной человек, возбудитель болезни и окружающая среда. Основным залогом успеха в лечении болезни является состояние организма больного, его способность к сопротивляемости, к мобилизации защитных сил. Лечение должно

быть комплексным, последовательным, направленным на уничтожение возбудителя и его токсина и строго индивидуальным, с учетом не только характера болезни, но и закономерности фаз развития инфекционного процесса, возможных осложнений и выявленных сопутствующих заболеваний.

При выборе антибиотика необходимо учитывать в каждом отдельном случае чувствительность возбудителя. Антибиотики действуют на микроорганизмы избирательно, например пенициллин активно действует на грамположительные микробы, стрептомицин — на грамположительные и грамотрицательные, тетрациклин — на грамположительные, грамотрицательные, риккетсии и некоторые вирусы.

Для усиления антимикробного действия рекомендуется комбинированная терапия, например пенициллин и стрептомицин всегда действуют синергично, стрептомицин и тетрациклины при лечении острой формы бруцеллеза и др. Однако имеются антибиотики, комбинация которых несовместима, например, пенициллин и биомицин, пенициллин и левомицетин.

Л. М. Лебедева и С. Д. Воропаева (1960) считают, что пенициллин, стрептомицин, неомицин обладают бактериостатическим и бактериоцидными действием, группа тетрациклинов — обычно бактериостатическим. Механизм действия антибиотиков в процессе взаимодействия микроорганизма с организмом больного является сложным и недостаточно изученным.

Механизм действия пенициллина. Пенициллин нарушает синтез клеточной оболочки, происходит лизис обнаженной протоплазмы и гибель бактериальной клетки (Н. С. Егоров, 1964).

Механизм действия стрептомицина. Механизм действия стрептомицина еще не изучен. Имеется предположение, что стрептомицин тормозит процесс переноса аминокислот с РНК на белок.

Механизм действия левомицетина. Левомицетин подавляет синтез белка у бактерий, нарушает нормальный синтез РНК, в то время как синтез ДНК непосредственно им не тормозится. Нуклеиновые кислоты, синтезированные в присутствии левомицетина, отличаются от кислот, синтезированных при его отсутствии (Н. С. Егоров, 1964).

Применение антибиотиков при различных инфекционных болезнях

Название заболеваний	Рекомендуемые антибиотики
Амебиаз	Тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, фумагиллин
Ангина стафилококковая	Пенициллин, хлортетрациклин, грамицидин (полоскание), тетрациклины, альбомицин
Ангина стрептококковая	Пенициллин, стрептомицин, тетрациклины, левомицетин, грамицидин (полоскание)
Ангина Симановского — Плаут — Винцента	Пеницилин, тетрациклины
Бруцеллез	Тетрациклины, левомицетин, стрептомицин
Брюшной тиф и паратифы	Левомицетин
Возвратный тиф	Тетрациклины, пенициллин
Грипп	Экмолин, тетрациклины в сочетании с экмолином
Дизентерия бактериальная	Левомицетин, тетрациклины, стрептомицин, мономицин
Дифтерия	Тетрациклины, пенициллин, парациллин, олететрин
Кандидамикоз	Нистатин (фунгицидин, микостатин), гризеофульвин (при дерматомикозах), леворин
Коклюш	Левомицетин, колимицин и мицерин (из группы неомицина), мономицин
Корь	Тетрациклин (в сочетании с экмолином)
Крупозная пневмония . . .	Пенициллин, тетрамицин, альбомицин
Лептоспироз желтушный и безжелтушный	Бициллин, тетрациклины, пенициллин
Менингит менингококковый .	Пенициллин, стрептомицин, тетрациклины
Менингит пневмококковый	Пенициллин, стрептомицин
Менингит туберкулезный . .	Стрептомицин, стрептодимецин
Пситтакоз	Левомицетин, тетрациклин
Рожа	Пенициллин, стрептомицин, тетрациклин
Салмонеллез	Левомицетин, тетрациклин, мономицин

Название заболеваний	Рекомендуемые антибиотики
Сап	Пенициллин, стрептомицин
Сибирская язва	Пенициллин, тетрациклин, стрептомицин
Сифилис	Пенициллин, бициллин, новоциллин, экмоновоциллин
Скарлатина	Пенициллин
Содоку	Тетрациклин, пенициллин
Стафилококковые инфекции .	Пенициллин, эритромицин, тетрациклины, альбомицин, мономицин, олететрин
Стрептококковые инфекции .	Пенициллин, стрептомицин, тетрациклины, альмециллин, олететрин
Сыпной тиф, лихорадка Ку и другие риккетсиозы . . .	Левомицетин, тетрациклины
Трахома	Тетрациклины, левомицетин
Туберкулез	Стрептомицин, стрептодимецин
Туляремия	Стрептомицин, тетрациклины левомицетин
Холера	Левомицетин, тетрациклины, стрептомицин
Чума	Стрептомицин, тетрациклины, левомицетин (слабо)

Механизм действия тетрациклиновых антибиотиков. Тетрациклиновые антибиотики снижают процесс дыхания бактерий, синтез белка. Окситетрациклин избирательно подавляет синтез белка клетки стафилококка, в то время как синтез РНК и ДНК продолжается (Ю. О. Сызыкин и Г. Н. Борисова, 1962). Тетрациклины вызывают изменения морфологии бактерий (Г. Н. Першин, 1961). Есть предположение, что тетрациклины блокируют ферменты. Тетрациклины проникают в микробную клетку, прекращая процесс фосфорирования, подавляют появление митозов. Антибиотики более активны в кислой среде (рН=6), чем в щелочной.

Механизм действия нистатина. Нистатин влияет на углеводный и фосфорный обмен грибков, повышая проницаемость клеточной оболочки. Действие повышается

при комбинации (местном) со спиртом, ослабевает в присутствии глюкозы.

Таким образом, антибиотики избирательно подавляют синтез белка микробной клетки, синтез компонентов клеточной оболочки и синтез нуклеиновых кислот, а также изменяют морфологию бактерий. Некоторые антибиотики избирательно нарушают синтез РНК и реже ДНК.

Мы согласны с указанием А. Ф. Билибина (1956), что лучше говорить о влиянии химиопрепаратов на взаимодействие микроба и макроорганизма, чем о действии препаратов на микробы. А. Ф. Билибин заболевания в зависимости от взаимодействия между возбудителем и звеньями патогенетической цепи делит на следующие группы: заболевания, при которых роль возбудителя во все фазы достаточно велика (глистные инвазии, малярия, возвратный тиф); заболевания, при которых значение возбудителя остается важным лишь в самом начале развития (столбняк, пищевые токсикоинфекции, ботулизм), заболевания, при которых возбудитель в начале болезни играет важную роль, а затем его роль постепенно стушевывается и только в отдельных случаях снова повышается (дифтерия, дизентерия, брюшной тиф и паратифы); заболевания, в течение которых возбудитель сам подвергается изменениям и продолжает действовать на измененный субстрат (туберкулез, сифилис, бруцеллез, туляремия).

При лечении инфекционных болезней наряду с применением антибиотиков, сывороток, вакцин и различных химических препаратов важное значение имеют: охранительно-восстановительный режим, переливание крови или плазмы, протеинотерапия, физиотерапия, витаминотерапия, диетотерапия, тканевая терапия и аэротерапия.

При выборе антибиотика руководствуются его эффективностью и проверкой возбудителя на чувствительность.

Разовые и суточные дозы наиболее распространенных антибиотиков следующие.

Пенициллин: разовая доза для взрослых от 50 000 до 200 000 ЕД, суточная — от 200 000 до 1 000 000 ЕД и выше; детям в возрасте до 1 года — от 5000 до 30 000 ЕД на 1 кг веса в сутки; детям старше 12 лет — от 150 000 до 400 000 ЕД в сутки.

Бициллин: для взрослых 300 000 — 600 000 ЕД один раз в неделю или 1 200 000 ЕД один раз в две недели; детям по 5000 — 10 000 ЕД на 1 кг веса раз в неделю или по 20 000 ЕД на 1 кг веса раз в две недели.

Стрептомицин: дозировка при внутримышечном введении взрослым от 500 000 до 1 000 000 ЕД в сутки; детям до 3 лет по 100 000 — 300 000 ЕД в сутки, от 8 до 12 лет и старше по 200 000 — 500 000 ЕД. Суточная доза 1 000 000 ЕД (1 г).

Левомицетин: разовая доза для взрослых 0,5—0,75 г 3—4 раза в сутки; детям 10—15 мг на 1 кг веса 3—4 раза в сутки (не свыше 0,2—0,3 г).

Хлортетрациклин (биомицин): разовая доза для взрослых от 150 000 до 400 000 ЕД на прием, суточная доза 1 600 000 ЕД (1,6 г); для детей из расчета 2500 ЕД на 1 кг веса в сутки (0,025 г).

Окситетрациклин (террамицин) и тетрациклин: разовая доза для взрослых от 0,2 до 0,4 г на прием 4—6 раз в сутки; детям 0,025 г на 1 кг веса в сутки.

Эритромицин: разовая доза для взрослых 0,3—0,4 г 4 раза в сутки; для детей — от 15 до 30 мг на 1 кг веса в сутки. Выпускается в виде таблеток, содержащих по 1 000 000 ЕД.

Нистатин: разовая доза 500 000 ЕД в драже или в таблетках. Суточная доза 1 500 000 ЕД. В случае необходимости суточную дозу можно увеличить до 3 000 000 ЕД. Доза для мазей 100 000 ЕД. Доза для вагинальных таблеток 100 000 ЕД нистатина и 0,95 г лактозы.

КЛИНИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ

Не всякие побочные явления, развившиеся у больного при лечении антибиотиками, можно считать лекарственной болезнью. Hoff (1957) считает, что о лекарственной патологии можно говорить в тех случаях, когда лечение проводилось по правильным показаниям и методически верно.

Токсическое действие антибиотиков

Токсическое действие антибиотиков чаще наблюдается при передозировке или при чрезмерно длительном лечении. Однако в отдельных случаях токсические яв-

ления могут отмечаться и при обычной дозировке антибиотиков.

При изложении токсических явлений, связанных с применением антибиотиков, мы взяли за основу классификацию Х. Х. Планельеса и А. М. Харитоновой.

Токсическое действие пенициллина. Пенициллин обычно мало токсичен и не имеет кумулятивных свойств. Натриевая соль пенициллина обладает сравнительно меньшей токсичностью, чем кальциевая и калиевая соли пенициллина. При парентеральном введении больших доз пенициллина может повыситься температура, иногда отмечается озноб и головная боль. У некоторых больных феноксиметилпенициллин может вызвать раздражение слизистой оболочки рта и желудочно-кишечного тракта.

Токсическое действие пенициллина на нервную систему при внутримышечном введении наблюдается редко. Клинические симптомы при этом отмечаются в виде нарушения психики, невритов, появления сыпи и др. Однако при эндолюмбальном введении могут развиться тяжелые явления, иногда даже с летальным исходом. Gasser с сотрудниками (1947), Cohen (1952) и др. указывают, что при эндолюмбальном введении пенициллина они наблюдали рвоту, приступы судорог, которые иногда оканчивались смертью больного при явлениях комы.

Р. Б. Шейдина (1954) на основании наблюдений показала, что из 69 детей, больных гнойным менингитом, лечившихся эндолюмбальным введением пенициллина, у 11 были приступы судорог, как реакция на пенициллин.

С. А. Русанов (1953) наблюдал у 3 больных (после введения пенициллина эндолюмбально в дозе от 100 000 до 300 000 ЕД) припадки эпилептиформного характера, развившиеся в течение $1^1/_2$—2 часов после инъекций.

А. Ф. Паничев (1961) при повторном введении 200 000 ЕД пенициллина эндолюмбально отметил развитие тяжелой «пенициллиновой эпилепсии» с летальным исходом.

В клинике инфекционных болезней Одессы мы наблюдали у 2 больных гнойным менингитом в связи с эндолюмбальным введением пенициллина припадки эпи-

лептического характера — «пенициллиновую эпилепсию». Один из этих больных в прошлом получал пенициллин (Р. П. Наумова, 1962).

А. А. Яковлева (1960) описала случай смерти, который наступил после субарахноидального введения пенициллина.

С. А. Русанов, А. А. Яковлева и др. рекомендуют вообще отказаться от субокципитального, интравентрикулярного и подоболочечного методов введения пенициллина. Мы указанными методами пенициллинотерапии не пользуемся. Пенициллин обычно вводим внутримышечно и эндолюмбально.

Имеются указания многих клиницистов о том, что большие дозы пенициллина оказывают токсическое действие на сердце (А. Л. Мясников, Л. Х. Кечкер, Т. А. Панфилова, 1960; Н. С. Молчанов, Н. К. Следзевский, 1958, и др.), на почки (П. И. Големба и Е. Н. Оганесян, 1947, и др.). Однако Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова считают, что высказывание по поводу поражения почек при пенициллинотерапии необосновано.

В литературе описаны единичные случаи псевдомембранозных энтероколитов, развившихся во время лечения пенициллином в комплексе со стрептомицином. Большие дозы пенициллина могут ускорить процесс свертываемости крови, поэтому при введении пенициллина в вену на месте инъекции иногда развивается местный тромбоз.

Некоторые больные на введение пенициллина отвечают аллергическими реакциями (см. раздел «Аллергические реакции при лечении антибиотиками»).

Токсическое действие стрептомицина и дигидрострептомицина. Стрептомицинхлоркальцевый комплекс предназначен для эндолюмбального и внутримышечного введения, стрептомицин сернокислый и стрептомицин солянокислый — для внутримышечного введения.

Стрептомицин не обладает кумулятивными свойствами. На месте введения стрептомицина может возникнуть раздражение, сопровождающееся болезненностью. После введения препарата иногда наблюдается гиперемия лица, головокружение, тошнота, рвота, повышение температуры, озноб, головная боль и небольшое падение артериального давления.

Длительное применение больших доз стрептомицина и дигидрострептомицина парентерально, особенно эндолюмбально, может оказывать токсическое действие на нервную систему, в результате чего могут развиться явления менингизма, психозы, невриты и даже менингоэнцефалиты. Длительное лечение большими дозами стрептомицина может вызвать поражение VIII пары черепномозговых нервов, которое обычно ведет к расстройству вестибулярного и слухового аппарата; нарушенная функция слухового аппарата чаще восстанавливается. Однако невриты слухового нерва обычно необратимы и, как правило, приводят к полной глухоте или значительной потере слуха. Стрептомицин и дигидрострептомицин чаще вызывают глухоту при применении больших доз и особенно при эндолюмбальном введении. А. Е. Рабухин, Н. О. Василевич и З. Л. Лурье (1949) при лечении 35 больных туберкулезным менингитом стрептомицином наблюдали у всех больных признаки вестибулярных нарушений. Г. Л. Аронович и А. Л. Готлиб (1952) из 75 больных туберкулезным менингитом, лечившихся стрептомицином, у 32 наблюдали оптико-вестибулярные нарушения.

Мы наблюдали у девочки 7 лет, больной гнойным менингитом, лечившейся стрептомицином в комплексе с пенициллином длительное время, полную глухоту на оба уха. Наши последующие наблюдения в течение 5 лет показали, что девочка развивается физически и умственно нормально, но слух не восстановился.

Я. Ю. Попелянский (1954) из 16 у 12 больных туберкулезным менингитом, лечившихся стрептомицином, наблюдал грубые поражения кохлео-вестибулярной функции, главным образом у тех больных, которые в прошлом перенесли заболевания среднего уха.

Л. Я. Лозинский и Н. Т. Богданова (1958) отмечали у больной после приема 21 г стрептомицина (0,5 — 1 г в день) полную слепоту, причем после отмены стрептомицина зрение у больной полностью восстановилось.

В настоящее время стрептомицин при лечении вводится чаще всего внутримышечно, поэтому поражение VIII пары черепномозговых нервов наблюдается значительно реже. При длительном лечении большими дозами стрептомицина у некоторых больных может развиться лейкопения и даже агранулоцитоз.

К числу весьма редких побочных поражений, связанных с токсическим действием стрептомицина, можно отнести осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, печени и др.

А. А. Харьков (1949), Л. А. Михнев и И. М. Ганджа (1952), Н. С. Морозовский с соавторами (1952), М. Г. Масик (1954) и др., изучая действие стрептомицина на сердечно-сосудистую систему, показали, что под влиянием стрептомицинотерапии иногда могут возникать тахикардия, одышка и боль в области сердца. У некоторых больных может развиться коронарная недостаточность. В таких случаях на электрокардиограммах находили снижение вольтажа зубца *R*, увеличение зубца *P* и т. д.

Mcdermott (1947), В. А. Шорин и др. указывают, что при длительном лечении большими дозами стрептомицина у некоторых больных могут развиться побочные явления со стороны почек (альбуминурия, гематурия и др.) Однако, как отмечают Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова (1960) эти изменения обычно скоропроходящие и чаще не требуют прекращения лечения стрептомицином.

C. W. Mushett, H. S. Mertland (1946) и др. в эксперименте на животных показали, что длительное применение больших доз стрептомицина у собак и обезьян вызывает жировую дистрофию печени. Ch. Mattei (1948) с соавторами наблюдали при лечении 1000 больных стрептомицином у 8% из них развитие желтухи различной степени.

В настоящее время лечебные дозы стрептомицина значительно снижены, поэтому поражения печени наблюдаются значительно реже.

Токсическое действие левомицетина и синтомицина. Левомицетин представляет собой препарат, идентичный хлорамфениколу. Лечение левомицетином и синтомицином следует проводить под наблюдением врача, фельдшера. При лечении левомицетином необходимо обращать внимание на нервную, кроветворную и сердечно-сосудистую системы, а также на кожу и слизистые оболочки.

Левомицетин, особенно его рацемат — синтомицин, может вызвать некоторые поражения центральной и периферической нервной системы, выражающиеся в на-

рушениях психики, развитии зрительных и слуховых галлюцинаций и др. Особенно высокий процент подобных осложнений при применении хлорамфеникола указывается зарубежными авторами. Так Goläescu и др. (1956) наблюдали симптомы нарушения психической деятельности у 59,84% больных. Данные отечественных авторов (Е. А. Клочина, 1953; Б. В. Рязанский, 1955; В. В. Пушкарев, 1955; В. Я. Михейкин, 1956, и др.), а также и наши наблюдения показывают, что нарушения нервной системы, связанные с синтомицинотерапией, проявляются у 1—2% больных.

Для иллюстрации приводим историю болезни.

Больная Х. Л., 45 лет, поступила в больницу 26/Х, на 2-й день болезни. Клинический диагноз: острая дизентерия Флекснера и синтомициновая интоксикация.

С 26/Х по 30/Х получала синтомицин по 4 г в сутки. 1/XI у больной наблюдались симптомы страха, появились зрительные галлюцинации (видит перед собой различные живописные картины, стены палаты движутся). Больной казалось, что она сходит с ума. Такие явления продолжались 10 часов, а затем, после отмены синтомицина. больная успокоилась, состояние стало удовлетворительным, и 5/XI она была выписана домой.

Такие же явления наблюдались и у больной М. А., 30 лет, только симптомы нарушения психики появились на 2-й день после приема синтомицина.

В настоящее время при лечении назначается левомицетин, синтомицин не применяется.

В 1949 г. J. E. Smadel отметил, что наличие нитробензойного радикала в молекуле хлоромицетина дает основание предполагать, что он действует повреждающе на костный мозг.

Garrod (1954) при лечении хлорамфениколом наблюдал 3 случая аплазии костного мозга. Есть данные, как указывает Garrod (1954), что частота такой аплазии при лечении хлорамфениколом равняется один на 100 000. Начиная с 1950 г. в зарубежной литературе, особенно в американской и английской, появился ряд сообщений об апластической дистрофии костного мозга со смертельным исходом, развившейся в связи с бесконтрольным приемом больших доз хлорамфеникола (левомицетина). R. G. Shaw, J. A. Mclean (1957) описали 7 случаев апластической анемии при лечении коклюша, синуситов и других заболеваний хлорамфениколом. Шесть больных умерли, один выжил после 90 переливаний крови.

В отечественной литературе описаны единичные случаи гемотоксических явлений, в том числе и агранулоцитоза, развившихся при лечении синтомицином. Н. В. Беляева (1957) наблюдала апластическую анемию и агранулоцитоз при лечении синтомицином. И. П. Галушкин (1956) отмечал угнетение лейкопоэза при лечении больных брюшным тифом синтомицином в дозах 3—5 г в сутки в течение 7—12 дней. И. А. Кассирский, Г. Е. Вайсбург, И. А. Аскаров (1956) к данным американской литературы о возникновении панмиелофтиза под влиянием хлорамфеникола относятся критически. Они считают, что описанные заболевания скорее можно рассматривать как совпадение, когда хлорамфеникол назначался людям в латентной, нераспознанной фазе заболевания.

При применении средних доз (2 г в день) левомицетина побочные явления, связанные с токсическим действием этих препаратов, наблюдаются исключительно редко. Однако в целях предупреждения возможных изменений крови рекомендуется во время лечения периодически исследовать кровь и при появлении признаков угнетения лейкопоэза лечение этими препаратами прекращать.

Применение больших доз левомицетина и синтомицина иногда вызывало расстройство кровоообрщания. В таких случаях наблюдается: адинамия, падение артериального давления, цианоз, одышка и даже может развиться состояние коллапса. При длительном применении левомицетина, особенно синтомицина, иногда отмечаются дерматиты, стоматит, лейкопения и диспепсические расстройства. После отмены указанных препаратов эти явления обычно проходят.

В заключение необходимо отметить, что эффективность левомицетина при лечении таких тяжелых болезней, как дизентерия, брюшной тиф, риккетсиозы и других дает основание широко применять этот препарат в медицинской практике.

Токсическое действие антибиотиков группы тетрациклинов. Токсическое действие биомицина (хлортетрациклина), террамицина (окситетрациклина) и тетрациклина, по-видимому, не одинаковое. Некоторые авторы указывают на меньшую токсичность тетрациклина. В этом отношении представляют интерес данные, приведенные

ТАБЛИЦА 11

Частота и характер побочных реакций на антибиотики тетрациклиновой группы

Наименование антибиотиков	Число больных, получавших лечение	Виды побочных реакций				Больные, имевшие побочные реакции	
		катаральный стоматит и гиперемия зева с кровоизлиянием	понос,	рвота,	сыпи	абс. число	%
Тетрациклин	70	8	2	2	1	13	18,5
Террамицин	80	10	3	2	2	17	21,2
Биомицин	70	15	4	5	3	27	38,5

Л. И. Герасименко (1957) при лечении больных коклюшем (табл. 11).

Большие и даже средние дозы биомицина, террамицина и тетрациклина иногда могут оказывать токсическое действие на пищеварительные органы. Клиническая картина в таких случаях проявляется диспепсическими симптомами: тошнота, рвота, головная боль, боль в верхней части живота и др.

И. А. Кассирский, Г. Е. Вейсберг. И. А. Аскаров (1956) наблюдали из 111 больных, лечившихся биомицином, у 16—тошноту, у 8—рвоту, у 4—глоссит, у 2—боль в эпигастральной области и у одного — понос.

В зарубежной литературе имеются указания, что при применении хлортетрациклина в больших дозах внутрь и особенно внутривенно у некоторых больных наблюдается увеличение печени и даже появление желтухи.

В отечественной литературе описание подобных случаев поражения печени мы не встречали.

Токсическое действие неомицина и канамицина. Неомицин и канамицин, как указывают Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова, обладают (при парентеральном введении) ототоксическими свойствами, симптомы которых сходны с осложнениями, описанными при лечении стрептомицином. Неомицин может также вызвать тяжелые осложнения со стороны почек. Указанные

осложнения послужили основанием отказаться от широкого применения этих препаратов в клинике.

Токсическое действие эритромицина. Количество наблюдений по поводу побочных осложнений эритромицина, связанных с его токсическим действием, небольшое. Имеются указания Х. Х. Планельеса и А. М. Харитоновой (1960), Р. А. Вейса и С. И. Эндельштейна (1960) и др., что при лечении эритромицином у некоторых больных могут появиться тошнота, иногда рвота, боль и вздутие живота и даже понос.

H. Dennig (1958) при введении эритромицина внутримышечно (100 мг) наблюдал в одном случае явления острого коллапса. По мнению автора, коллапс возник, по-видимому, вследствие случайного проникновения в вену части препарата.

Эритромицин эффективно действует на устойчивые к антибиотикам стафилококки и другие микробы, поэтому этот препарат является ценным лечебным средством при инфекционных болезнях.

Нистатин. Нистатин обычно не токсичен. Однако при приеме больших доз у некоторых больных он может вызвать тошноту и даже рвоту.

Нистатин является ценным препаратом, особенно в борьбе с кандидозом.

Реакция обострения типа Яриша — Герксгеймера

Побочные явления типа реакций Яриша—Герксгеймера могут возникнуть при лечении больных инфекционными заболеваниями некоторыми химиотерапевтическими препаратами, в том числе и антибиотиками. Под влиянием введения в организм обычно больших доз антибиотиков происходит массовый распад микробов с освобождением их эндотоксинов или продуктов распада белков, что ведет к развитию реакции, иногда с явлениями коллапса. Реакция обострения обычно проявляется в начале лечения и характеризуется специфичностью в соответствии с той инфекцией, против которой применяются антибиотики.

Подробно описали эту реакцию K. Herxheimer и Krause в 1902 г.; они отметили, что при лечении сифилиса ртутными препаратами отмечается увеличение в

размере макулезных сифилидов, существующих до лечения, а также наблюдается высыпание новых розеол. Все эти симптомы обычно сопровождаются кратковременной лихорадочной реакцией.

Особенно эти реакции приобрели важное значение в период открытия возбудителя сифилиса и широкого применения при этом заболевании мышьяковистых препаратов.

Было установлено, что при внутривенном введении сальварсана больным сифилисом нередко наблюдаются тошнота, рвота, повышение температуры и временное обострение местного процесса. Еще в 1910 г. A. Neisser и E. Kuznitsky, появление реакции после введения сальварсана объясняли действием свободного эндотоксина, возникшего при массовом разрушении трепаном.

Широкое применение сильнодействующих антибиотиков вызвало необходимость более подробно изучить эти реакции.

На основании литературных данных (Х. Х. Планельес, 1956; В. А. Шорин, 1958; А. Л. Либов, 1958; Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова, 1960, и др.) побочные явления типа реакции Яриша — Герксгеймера могут наблюдаться при лечении пенициллином сифилиса, левомицетином — брюшного тифа и септического эндокардита, вызванного энтерококком, ауреомицином (биомицином), хлорамфениколом и стрептомицином — бруцеллеза, стрептомицином — туберкулезного менингита и др.

Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова приводят интересные данные зарубежных авторов (J. P. Nason, M. U. Romansky, 1956; G. Dall'Acqua, S. Mongelli, 1955), которые провели обследование 600 больных брюшным тифом, лечившихся хлорамфениколом (левомицетином) в период 1941—1944 гг. Результаты обследования они сравнили с результатами наблюдений над 900 больными, не лечившимися антибиотиками. Ими установлено, что под влиянием этого метода лечения, хотя и отмечался общий положительный терапевтический эффект, все же в начале применения препарата наблюдалось усиление общей интоксикации, бредового состояния и поражение миокарда. Эти явления вызваны ускорением распада бактерий под действием препарата и освобождением эндотоксинов.

Реакция Яриша — Герксгеймера в отдельных случаях может проявляться в тяжелой форме, даже с развитием коллапса (П. Н. Кашкин с сотрудниками, 1956; А. Л. Либов, 1958; Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова, 1960, и др.)

Механизм этой реакции до сих пор окончательно не выяснен, можно предполагать, что реакция обострения в каждом отдельном случае имеет родственную связь с механизмом развития в соответствии с той инфекцией, против которой применяются антибиотики. Развитие этих реакций имеет прямую связь с высокой чувствительностью возбудителя к применяемому препарату, поэтому этот фактор является весьма положительным в лечении инфекционных болезней. Умеренные реакции не представляют никакой опасности.

Для предупреждения тяжелых реактивных проявлений больным с особенно тяжелыми инфекционными заболеваниями рекомендуется лечение антибиотиками начинать с малых доз.

Аллергические реакции при лечении антибиотиками

Антибиотики сами по себе не являются полноценными антигенами. Только у одного из них — левомицетина (хлорамфеникола), как указывает H. L. Alexander (1958), химическое строение дает основание расценивать его как полноценный аллерген.

K. Landsteiner (1933) при смещении белка и вещества химической природы удалось получить антиген, который при введении животному вызывает образование специфических антител. Такие антигены были названы гаптенами. Гаптены при смешении с белками организма приобретают характер полных антигенов, которые могут вызвать сенсибилизацию организма. А. М. Вихерт (1961) указал на пример следующего характера: если чистый пирамидон ввести внутрикожно больному с повышенной чувствительностью, то кожная реакция будет отрицательной, но если пирамидон предварительно выдержать в сыворотке человека и эту смесь ввести внутрикожно, тогда реакция возникает; следовательно, пирамидон, инкубированный с сывороткой, приобретает свойства полноценного антигена.

Таким образом, становится понятным, почему при химиотерапии, включая и антибиотики, иногда наблюдаются аллергические и даже анафилактические реакции.

Е. М. Тареев (1955) правильно писал, что лекарственная болезнь является аналогом сывороточной болезни. Родственность этих двух аллергических процессов подтверждается и тем, что частота развития и тяжесть течения аллергических реакций, возникающих при антибиотикотерапии, зависят от тех же основных факторов, что и при сывороточных явлениях (см. раздел «Частота сывороточной болезни в зависимости от индивидуальных свойств организма и факторов внешней среды»).

Частота появления и тяжесть течения аллергических реакций, развившихся при лечении антибиотиками, зависят от количества повторных курсов терапии одними и теми же антибиотиками, от качества и количества вводимых антибиотиков. Частота этих реакций зависит от индивидуальных свойств организма (имеется в виду возраст: дети в возрасте до одного года менее склонны к аллергическим реакциям), степени сенсибилизации, непереносимости антибиотиков, перенесенных аллергических заболеваний функциональных расстройств нервной и эндокринной системы, наследственности.

Играют роль в развитии аллергических заболеваний и такие факторы, как сезон (в зимние и весенние месяцы аллергические реакции на введение антибиотиков наблюдаются чаще и протекают тяжелее, чем в летние и осенние месяцы); основное заболевание, против которого применяются антибиотики и др. Все эти факторы необходимо учитывать при назначении антибиотиков.

Аллергические реакции типа сывороточной болезни

Аллергические реакции могут развиваться при первичном введении антибиотиков, но для их возникновения требуется более длительный инкубационный период (в среднем 5—10 дней), который необходим для сенсибилизации организма.

Аллергические реакции, связанные с применением антибиотиков, обычно развиваются у людей, страдаю-

щих аллергическими заболеваниями, нарушениями функций нервной и эндокринной системы и др.

Клиническая картина аллергических реакций весьма разнообразна. Клинические проявления аллергической реакции типа сывороточной болезни можно разделить на три формы: 1) легкую, 2) среднетяжелую, 3) тяжелую.

Легкая форма. Эта форма аллергической реакции, возникающая после антибиотикотерапии, наблюдается наиболее часто.

Одним из самых характерных симптомов при этой реакции является высыпание уртикарной или мелкопятнистой сыпи; высыпание чаще сопровождается зудом и реже — ощущением ползания мурашек или жжением. Длительность течения легкой формы аллергической реакции обычно бывает от одного до 5—6 дней. Такие симптомы как лихорадка, ангионевротический отек, увеличение лимфатических узлов, боль в суставах и мышцах наблюдаются редко и слабо выражены.

Для иллюстрации приводим случай аллергической реакции.

Больная Б. М., 34 лет, поступила в больницу 12/VI, на 2-й день болезни. Клинический диагноз: правосторонний очаговый туберкулез легких, трихоцефалез, медикаментозная реакция. Больная в связи с заболеванием легочным туберкулезом с 6/VI получала в тубдиспансере стрептомицин и ПАСК. В прошлом болела корью. Сывороток не получала.

12/VI температура повысилась до 37,5°; жалобы на тошноту, головную боль и зуд кожи, на лице и конечностях отмечается уртикарная сыпь. Тоны сердца приглушены, пульс 85 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. В легких выслушиваются сухие хрипы. Больной назначен димедрол по 0,03 г 3 раза в день и витамин С. Стрептомицин отменен.

С 13/VI по 15/VI температура нормальная. Сыпь постепенно исчезает, состояние улучшается, жалоб нет. 16/VI выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 15/VI: л. 4400, э. 1%, п. 2%, с. 44%, лимф. 49%, мон 4%; РОЭ 20 мм в час.

При исследовании кала на гельминты 14/VI обнаружены единичные яйца власоглава в препарате.

После отмены стрептомицина аллергическая реакция быстро исчезла.

Среднетяжелая форма. Среднетяжелая форма аллергической реакции наблюдается сравнительно реже. Эта форма клинически проявляется различными и четко выраженными симптомами.

У большинства больных на месте введения антибиотиков появляется небольшой инфильтрат и краснота, а также припухлость регионарных лимфатических узлов.

Температура повышается до 38—39° и выше и держится несколько дней, а иногда до 2 недель и больше. Тип лихорадки обычно ремиттирующий, реже постоянный. Нередко наблюдаются рецидивы.

Аллергическая реакция этой формы обычно сопровождается функциональным расстройством нервной системы, часто наблюдается головная боль, небольшое возбуждение, тошнота, иногда рвота, зуд или жжение кожи, падение артериального давления, потливость, усиливается дермографизм и др.

Сыпь имеет разнообразный характер, но чаще она уртикарная, с круглыми или неправильными контурами. Обычно элементы сыпи имеют бляшкообразную, плоскую и папулезную форму. Нередко при этой форме аллергической реакции наблюдаются кореподобные, скарлатиноподобные и даже пустулезные высыпания. Сыпь обычно не постоянна, возникает на одном месте, затем исчезает и появляется на другом, иногда меняет форму. Слизистая оболочка зева нередко гиперемирована и отечна, сравнительно реже отмечается покраснение конъюнктивы.

Высыпание часто сопровождается отеком лица и реже — верхних и нижних конечностей. При этой форме может наблюдаться боль в суставах верхних и нижних конечностей и реже — в межпозвоночных и тазобедренных суставах; эта боль обычно усиливается в разгар болезни и прекращается без каких-либо стойких последствий в период выздоровления.

У некоторых больных отмечаются невралгии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается чаще всего учащение пульса, но иногда бывает и замедление. Тоны сердца глухие. Нередко выслушивается систолический шум на верхушке.

В крови развивается лейкопения за счет уменьшения числа нейтрофилов, относительный лимфоцитоз и увеличение числа эозинофилов.

В моче иногда можно отметить следы белка, гиалиновые цилиндры и в редких случаях эритроциты. В разгар реакции диурез обычно понижен.

Для иллюстрации приводим случай аллергической реакции.

Больная М. О., 24 лет, поступила в клинику 22/III, на 6-й день болезни. Клинический диагноз: правосторонний сальпингит, медикаментозная реакция. Заболела 17/III, в связи с заболеванием получала внутрь в домашних условиях пенициллин по 4 таблетки в день. Из анамнеза выяснено, что в прошлом перенесла корь, коклюш, скарлатину. Замужем, имела два искусственных аборта. 22/III температура повысилась до 39°. Больная жалуется на головную боль, тошноту и зуд. По всему телу, в области груди, живота, поясницы и конечностей высыпала обильная уртикарная и местами кореподобная сыпь. Лимфатические узлы, шейные и подчелюстные, прощупываются, величиной с фасоль, плотные и слегка болезненные. Тоны сердца приглушены, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 80 ударов в минуту. Лицо слегка отечное.

С 23/III по 25/III температура в пределах 37—38°. Состояние с каждым днем улучшалось. Сыпь заметна была до 25/III, отек лица исчез 24/III. Больная получала лечение димедролом по 0,05 г 3 раза в день, хлористый кальций, витамины и др.

26/III и 27/III отмечалась слабость. Состояние с каждым днем улучшалось, и 28/III больная была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Кровь от 26/III: Hb 66%, эр. 4 080 000, л. 1900, э. 4%, п. 25%, с. 31%, лимф. 39%, мон. 1%; РОЭ 14 мм в час; от 27/III: л. 4100, э. 2%, п. 5%, с. 57%, лимф. 29%, мон. 7%; РОЭ 10 мм в час. Моча без патологических отклонений.

Артериальное давление 100/50 мм ртутного столба.

Тяжелая форма. Тяжелая форма аллергической реакции, связанная с применением антибиотиков, встречается в редких случаях. Эта реакция развивается обычно остро, в течение 1—2 дней. Температура повышается до 39—40°, тип ее чаще ремиттирующий или постоянный, держится от нескольких дней до 2 недель и больше, нередки рецидивы. При тяжелом течении аллергической реакции сравнительно чаще наблюдаются нарушения нервной системы, больные жалуются на мучительную головную боль, боль в суставах и мышцах, по ходу нервных стволов, на бессонницу, тошноту и рвоту. У некоторых больных отмечается бред. Часто наблюдается ангионевротический отек, главным образом на лице и конечностях, иногда отек распространяется по всему телу. В редких случаях могут развиться явления менингизма.

В начале развития реакции чаще высыпает уртикарная сыпь разнообразной формы, покрывая все тело, не исключая волосистой части головы, затем в разгар болезни нередко появляются кореподобная, скарлатино-

подобная, реже пустулезная или геморрагическая сыпь. Последняя форма сыпи развивается в виде петехий, экхимозов с локализацией главным образом на конечностях. Высыпание обычно сопровождается зудом и жжением.

М. Н. Бухарович (1951), Г. Ф. Пакур (1953), М. Е. Липец (1954), В. С. Залманенок (1955) и др. наблюдали развитие дерматита после применения пенициллина. А. Г. Михайлов (1954), В. А. Тимофеева (1955), Г. А. Звягина (1955) и др. после применения синтомицина, В. И. Кечкар (1950), H. S. Mitchell (1951), H. T. Wilson (1958) и др.— после лечения стрептомицином. Слизистая оболочка зева часто гиперемирована и отечна, вследствие чего может наступить затрудненное дыхание. Иногда наблюдается энантема. Может развиться конъюнктивит. Лимфатические узлы (шейные, подчелюстные, реже — подмышечные обычно увеличены, нередко болезненны. Тоны сердца глухие, иногда выслушивается систолический шум. Пульс обычно частый и мягкий. Артериальное давление понижается. В крови наблюдается выраженная лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз и увеличение количества эозинофилов. В моче нередко имеются альбуминурия, гиалиновые цилиндры, иногда эритроциты. Диурез в разгар болезни понижается; в моче нередко обнаруживается сахар. Для иллюстрации приводим случай тяжелой аллергической реакции.

Больной С. Л., 47 лет, поступил в больницу 18/VIII, на 4-й день болезни с диагнозом токсического дерматита. Клинический диагноз: аскаридоз, медикаментозная эритема. Заболел 15/VIII. Отмечалась головная боль, тошнота, рвота и боль в животе, стул жидкий, без примеси слизи и крови, до 3 раз в сутки. Температура повысилась до 37,5°. Больной с указанными явлениями обратился в поликлинику, где был назначен синтомицин по 1 г 4 раза в день. В прошлом болел корью, дизентерией, скарлатиной, при которой вводилась антитоксическая противоскарлатинозная сыворотка. С 16/VIII по 17/VIII температура нормальная. Самочувствие больного удовлетворительное, понос прекратился.

С 18/VIII по 24/VIII температура в пределах 37—39°. Больной беспокоен, раздражителен, плохо спит, жалуется на мучительную головную боль, боль в области поясницы и в суставах нижних конечностей, сильный зуд и жжение. Наблюдается кашель и насморк. На туловище, лице и конечностях высыпала обильная сыпь уртикарной и пятнисто-папулезной формы (кореподобная), которая местами сливается и образует сплошную красноту. Лицо и конечности отечны. Лимфатические узлы — шейные, подчелюстные и подмышеч-

ные — прощупываются, величиной с фасоль, при пальпации болезненны. Тоны сердца глухие. На верхушке сердца выслушивается систолический шум. Пульс 90—100 ударов в минуту, в легких выслушиваются сухие хрипы.

С 25/VIII по 27/VIII состояние с каждым днем улучшалось, сыпь вскоре побледнела, а затем постепенно исчезла, отмечалась общая слабость.

28/VIII выписан домой в удовлетворительном состоянии. Артериальное давление 120/65 мм ртутного столба. Кровь от 21/III: Hb 72%, эр. 4 600 000, л. 3700, э. 1%, п. 4%, с. 65%, лимф. 25%, мон. 5%; РОЭ 13 мм в час. 21/VIII в кале обнаружены яйца аскарид (оплодотворенные).

Приведенные 2 случая аллергических реакций показывают, что в развитии этих реакций играли важную роль гельминтозы (трихоцефалез и аскаридоз), которые вызывали сенсибилизацию (аллергизацию) организма. Применяемые антибиотики (в первом случае стрептомицин и во втором — синтомицин) явились неспецифическими аллергенами и послужили разрешающим фактором (параллергия).

Анафилактические реакции [1]

Анафилактические реакции обычно развиваются при повторном введении антибиотиков, однако у некоторых больных реакции могут развиваться и при первом введении препарата. Некоторые лица, никогда не лечившиеся антибиотиками, имеют к ним, особенно к пенициллину, повышенную чувствительность.

По литературным данным, среди населения США 10% людей имеют повышенную чувствительность к пенициллину. Это объясняется тем, что люди нередко соприкасаются с различного рода аллергенами грибкового происхождения. В США за последние годы принимаются меры для снижения количества остаточного пенициллина в коровьем молоке. Молоко коров, лечившихся пенициллином, разрешается вывозить на рынок через 72 часа после законченного лечения. Указания многих авторов (Т. И. Попова, 1952; Д. Н. Вайсфельд, 1957; Л. И. Герасименко, 1957; З. И. Янушкевичус и И. И. Куялейкис, 1960, и др.), а также наши наблюдения показывают, что у некоторых медицинских сестер,

---

[1] Клиника анафилактических реакций, в том числе и шока, подробно описаны в разделе «Клиника сывороточной болезни».

в связи с длительным контактом с антибиотиками развиваются местные аллергические реакции на руках или пальцах в виде зуда, крапивницы и даже экземы (профессиональная болезнь).

В развитии анафилактических реакций важную роль играют и другие аллергические заболевания (параллергия).

Анафилактические реакции мы делим в зависимости от быстроты их развития и тяжести течения на следующие варианты:

1) анафилактический шок — развивается в течение нескольких минут или часов, протекает сравнительно короткое время, проявляется весьма бурно, заканчивается выздоровлением, а иногда смертельным исходом;

2) анафилактическая ускоренная реакция — развивается от нескольких часов и даже минут до 1—2 дней, клинически протекает по типу анафилактического шока, но менее бурно и продолжается более длительное время, заканчивается обычно выздоровлением.

3) анафилактическая реакция, протекающая по типу феномена Артюса — Сахарова, клинически проявляется характерной общей реакцией и выраженным воспалительным изменением на месте введения антибиотика, даже с развитием некроза.

Анафилактический шок. Анафилактический шок чаще наблюдается при пенициллинотерапии, реже — при применении стрептомицина.

По данным США за 1954—1956 г., пенициллин является причиной большинства нежелательных реакций. На 198332 случая серьезные реакции врачами установлены в 2995, из которых 2517 (80%) были связаны с пенициллинотерапией; 901 случай был классифицирован как опасный для жизни: в 793 наблюдались анафилактические реакции, летальность в этих случаях составляла 9%, т. е. 72 умерших.

По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) за 1957 г., на 70000 больных, лечившихся пенициллином, приходится один случай смерти, связанной с приемом препарата.

Первые случаи смерти от анафилактического шока после внутримышечного введения пенициллина были описаны N. Wilensky в 1946 г. и G. L. Waldbott в 1949 г.

В дальнейшем, в связи с массовым применением антибиотиков, с каждым годом все чаще появляются в печати описания случаев смерти от анафилактического шока. К. Берчев (1961) описал 3 случая внезапной смерти в связи с применением пенициллина и стрептомицина.

В отечественной литературе первые случаи смерти от анафилактического шока после введения пенициллина были описаны С. А. Якунером (1957), В. А. Журавлевой (1957), А. Л. Либовым (1958), А. А. Яковлевой (1960), З. И. Янушкевичус и И. И. Куялейкис (1960), М. И. Ксензовским и М. Е. Малант (1960), П. Т. Гайко и Г. Д. Горб (1962), Г. С. Куренсом (1962), С. П. Гольдштейном и др. Случаи смерти после введения стрептомицина описаны О. И. Харитоновым (1959).

За последние 5 лет Одесским бюро судебномедицинской экспертизы даны заключения на 6 случаев смерти от анафилактического шока, связанные с лечением антибиотиками, и один случай смерти от анафилактического шока и отека Квинке. Смерть от анафилактического шока наступила у 4 больных после внутримышечного введения пенициллина, у 2 — после внутримышечного введения стрептомицина и у одного — после внутримышечного введения смеси пенициллина и стрептомицина. Из 7 погибших больных 4 лечились дома.

Для иллюстрации приводим случаи смерти от анафилактического шока.

1. Больной Т., 27 лет, поступил в больницу 25/IV 1962 г. Клинический диагноз: ожог лица серной кислотой, заращение век левого глаза, рубцовые изменения правого глаза. Из анамнеза известно, что больной в 1961 г. лечился пенициллином, 23/VI 1962 г. перенес операцию на правом глазу; после операции назначено внутримышечное введение пенициллина по 150 000 ЕД 2 раза в день. 24/VI в 7 час. 30 мин. медицинская сестра впервые ввела внутримышечно 150 000 ЕД пенициллина. Через 2—3 минуты после введения пенициллина состояние больного резко изменилось: кожные покровы побледнели, лицо и слизистая оболочка губ посинели. Больной потерял сознание; пульс исчез, конечности похолодели. Дыхание стало затрудненным, клокочущим. Несмотря на принятые меры, больного спасти не удалось, в 7 час. 55 мин. наступила смерть.

З а к л ю ч е н и е   с у д е б н о м е д и ц и н с к о г о   э к с п е р т а. При судебномедицинском обследовании обнаружено: острый отек гортани, асфиксический комплекс в виде острого вздутия легких, кровоизлияние под плевру, полнокровие мозговых оболочек, застойное полнокровие внутренних органов, мелкие кровоизлияния в головном мозгу по ходу сосудов... каких-либо повреждений, кроме следов места инъекции, не установлено... Следует считать, что

смерть Т. наступила от анафилактического шока, возникшего на почве инъекции пенициллина.

2. Больной А., 17 лет. Диагноз: фурункул носа, анафилактический шок. Лечился дома. В анамнезе повышенная чувствительность к лошадиной сыворотке. 11/VII 1957 г. по назначению врача было введено внутримышечно 100 000 ЕД пенициллина. Через 30 минут после инъекции больной был доставлен в больницу с явлениями тяжелого анафилактического шока. Несмотря на принятые меры к спасению, 12/VII 1957 г. наступила смерть. По заключению судебномедицинского эксперта, смерть наступила от анафилактического шока в связи с внутримышечным введением пенициллина.

3. Больная М., 64 лет. Диагноз: воспаление легких. Лечилась дома. В анамнезе — 5 лет тому назад получала пенициллин. 5/V 1960 г. по назначению врача было введено 100 000 ЕД пенициллина. Через несколько минут после инъекции наступила смерть. По заключению судебномедицинского эксперта смерть наступила от анафилактического шока в связи с внутримышечным введением пенициллина.

Как показывают приведенные наблюдения, 2 больных раньше лечились пенициллином, т. е. были сенсибилизированы, и один из трех имел повышенную чувствительность к лошадиной сыворотке (параллергия).

На втором месте по частоте развития анафилактического шока после пенициллина стоит стрептомицин.

Для иллюстрации приводим случаи смерти от анафилактического шока при введении стрептомицина.

1. Больной К., 45 лет, поступил в стационар 10/IX 1959 г. Диагноз: туберкулезное поражение кожи верхних и нижних конечностей. Этим заболеванием больной страдает 21 год.

18/IX общее состояние удовлетворительное. Назначены ПАСК и внутримышечное введение стрептомицина. 18/IX в 11 час. 30 мин. было введено внутримышечно 250 000 ЕД (0,25 г) стрептомицина. Через 10 минут после введения стрептомицина наступила смерть.

По заключению судебномедицинского эксперта смерть наступила от анафилактического шока и аллергического отека Квинке, развившихся в результате введения стрептомицина.

2. Больной С., 31 год, поступил в больницу 15/IX 1961 г. Диагноз: очаговый туберкулез легких. 5/X больному введено внутримышечно 500 000 ЕД стрептомицина. Через 3—4 минуты после введения наступила смерть.

По заключению судебномедицинского эксперта, причиной смерти явился анафилактический шок в связи с введением стрептомицина.

Приведенный случай смерти от анафилактического шока и отека Квинке, наступившей после введения стрептомицина через 10 минут, показывает, что организм был сенсибилизирован. Во втором случае смерти, наступившей от анафилактического шока через 3—4 ми-

нуты после введения стрептомицина, сенсибилизация организма не выяснена.

Сравнительно высокий процент побочных осложнений наблюдается при лечении смесью пенициллина и стрептомицина.

Для иллюстрации приводим случай смерти от анафилактического шока.

Девочка К., 7 лет, заболела 7/III 1961 г. Диагноз: хронический тонзиллит и ацетонурия. Из анамнеза выяснено, что девочка неоднократно болела катаром верхних дыхательных путей. В 1956 г. перенесла дифтерию, против которой лечилась сывороткой. На протяжении 1957—1961 гг. часто наблюдалась фолликулярная ангина. Неоднократно получала пенициллин, стрептомицин и сульфаниламидные препараты.

Врачом было назначено внутримышечное введение пенициллина 150 000 ЕД в смеси со стрептомицином 2 раза в день на 0,5% растворе новокаина. Доза стрептомицина 100 000 ЕД в сутки.

7/III вечером медицинской сестрой были введены внутримышечно указанные антибиотики в назначенной дозе. Через минуту после введения появилась резкая бледность лица, цианоз слизистой оболочки губ, рвота, одышка, судороги, пульс нитевидный. Конечности холодные. Ребенка обложили грелками. Через 30—40 минут, к моменту прибытия машины скорой медицинской помощи, ребенок скончался.

Патологоанатомический диагноз: гиперпластический тонзиллит, очаговый межуточный миокардит, отек гортани. Отек головного мозга и его мягких оболочек. Очаговые кровоизлияния в стволовой части головного мозга. Очаги кровоизлияний в легких. Острая очаговая эмфизема легких.

По заключению судебномедицинского эксперта, смерть девочки наступила от анафилактического шока в связи с введением антибиотиков.

В данном случае из анамнеза было известно, что девочка была сенсибилизирована к пенициллину и стрептомицину. Поэтому можно было ограничиться одним антибиотиком или еще лучше отказаться от антибиотикотерапии, особенно в домашних условиях.

Приведенные выше случаи смерти от анафилактического шока показывают, что антибиотики у некоторых больных могут вызвать тяжелые осложнения. Поэтому при парентеральном введении антибиотиков требуется некоторая осторожность. Необходимо в каждом отдельном случае учитывать индивидуальные особенности организма, тщательно собирать анамнестические сведения (применяемые в прошлом антибиотики, перенесенные аллергические заболевания и др.).

У большинства больных, погибших от анафилактического шока, в анамнезе отмечены применение в прош-

лом антибиотиков или перенесенные аллергические заболевания. Следует указать, что анафилактический шок, к счастью, отмечается редко, значительно чаще при введении антибиотиков развивается анафилактическая ускоренная реакция.

Анафилактическая (ускоренная) реакция. Эта реакция развивается в течение нескольких часов или 1—2 дней, клинически протекает по типу анафилактического шока, но менее бурно и более длительное время, заканчивается обычно выздоровлением.

Приводим случай анафилактической реакции.

Больной М. В., 21 год, поступил в клинику 13/XI 1961 г., в 1-й день болезни. Клинический диагноз: фурункулез, анафилактическая реакция после введения пенициллина.

Из анамнеза выяснено, что больной 3 года назад в связи с фурункулезом получал инъекции пенициллина без побочных осложнений. Физически развит хорошо, спортсмен. В прошлом перенес корь и скарлатину. Страдает фурункулезом.

13/XI рано утром в поликлинике сделана внутримышечная инъекция пенициллина 150 000 ЕД. Через несколько минут после введения пенициллина появилась слабость и головокружение. Больной с трудом добрался до своей квартиры. Дома отмечался озноб, головная боль, тошнота, рвота. Был вызван врач скорой медицинской помощи, который поставил диагноз: «Реакция на введение пенициллина» и направил в клинику.

В стационаре при осмотре больной в сознании, жалуется на резкую слабость, головную боль, тошноту и рвоту. Температура 36,8°, состояние тяжелое, зрачки несколько расширены. Границы сердечной тупости в пределах нормы. Тоны приглушены. Пульс 56 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. Патологических рефлексов нет. Дыхание равномерное — 18 в минуту. Больной получал димедрол внутрь по 0,05 г 3 раза в день, кофеин внутримышечно, витамины С и B_1. Состояние улучшилось.

14/XI состояние удовлетворительное. Жалобы на общую слабость и головокружение.

15/X выписан домой в хорошем состоянии.

Кровь от 14/XI: Hb 86%, эр. 4 480 000, л. 4700, э. 2%, п. 3%, с. 62%, лимф. 29%, мон. 4%; РОЭ 7 мм в час.

Моча 14/XI: удельный вес 1026, лейкоцитов 8 в поле зрения, оксалаты в большом количестве, других форменных элементов не обнаружено.

Приведенный случай представляет интерес в том отношении, что анафилактическая реакция развилась ускоренно при повторном введении пенициллина, т. е. на фоне сенсибилизации организма.

Анафилактическая реакция, протекающая по типу феномена Артюса—Сахарова. Анафилактическая реакция, протекающая по типу

феномена Артюса — Сахарова, клинически проявляющаяся общей реакцией и выраженной воспалительной инфильтрацией на месте введения антибиотиков, иногда с развитием некроза, наблюдается так же, как и при сывороточной болезни (см. историю болезни на стр. 66).

Суперинфекция (дисбактериоз), как одно из проявлений лекарственной болезни

За последние годы в связи с массовым применением различных антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, значительно повысилось количество осложнений, проявляющихся по типу так называемого дисбактериоза (суперинфекции).

Антибиотики, особенно широкого спектра действия, активно действуют в организме человека не только на возбудителей инфекционной болезни, но и на нормальную (безвредную в обычных условиях) микробную флору, населяющую как слизистые оболочки, так и кожу человека.

За последние 30—35 лет, как указывает Л. Г. Перетц (1962) появилось большое количество работ, «обосновывающих концепцию о положительном значении для организма его нормальной микрофлоры». У здорового человека в процессе эволюции вырабатывается достаточный иммунитет для обеспечения защиты от нормальной, симбиотической микрофлоры.

В основе генеза суперинфекций, вызванных антибиотикотерапией, лежат не только изменения состава микрофлоры и ее замены отдельными, не чувствительными к антибиотикам, видами микроорганизмов, но и изменения макроорганизма — повреждение органов и тканей, снижение иммунитета, развитие гипоавитаминоза и другие причины, создающие условия для диссеминации микробов и повышения их патогенного действия (Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова, 1960; Л. Г. Перетц, 1962).

Большинство суперинфекций, развивающихся при антибиотикотерапии, Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова делят на три группы:

1) суперинфекции, вызванные бактериями, не чувствительными к антибиотикам;

2) суперинфекции, вызванные бактериями, приобревшими устойчивость к антибиотикам;
3) суперинфекции, вызванные грибками, не чувствительными к антибиотикам.

Указанное деление большинства суперинфекций является, по нашему мнению, удобным для их изучения.

Суперинфекции, вызванные бактериями, не чувствительными к антибиотикам. Длительное применение внутрь таких антибиотиков, как стрептомицин, синтомицин (левомицетин), биомицин и др., подавляет развитие не только возбудителя инфекции, но и бактериальную флору кишечника, полости рта, дыхательных путей и т. п.

Нормальная флора кишечника обычно исчезает по этапам, сначала исчезают наиболее чувствительные виды бактерий к антибиотикам, а затем, по-видимому, как указывают А. Ф. Билибин (1956), J. Brisou (1953), В. А. Шорин (1958), Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова (1960), З. И. Янушкевичус и И. И. Куялейкис (1960) и др., в связи с нарушением биосинтеза витаминов комплекса В постепенно исчезают и другие виды бактерий кишечника, развитие которых во многом зависит от указанных витаминов. В результате исчезновения нормальной флоры кишечника, антагонистичной многим видам микробов (вульгарный протей, синегнойная палочка, стафилококки и другие бактерии, а также грибки типа Candida albicans и Torula и др.), происходит быстрое размножение указанных микробов, не чувствительных к антибиотикам. Вследствие изменения состава микрофлоры, повреждения некоторых органов и тканей, снижения иммунитета, а также развития гипоавиатаминоза, может развиться септический процесс, нередко со смертельным исходом.

Для иллюстрации приводятся 2 случая суперинфекции с летальным исходом.

Девочка Ф. Г., 2½ месяцев, поступила с матерью 2/V 1962 г., на 2-й день болезни с диагнозом токсической диспепсии. Клинический диагноз: токсическая диспепсия, гнойный левосторонний отит, гипотрофия II—III степени. За время пребывания в больнице (со 2/V по 28/V) ребенок лечился синтомицином по 0,12 г 4 раза в день, пенициллином по 50 000 ЕД 3 раза в день, стрептомицином по 50 000 ЕД 2 раза в день,— затем с 16/V по 20/V — эритромицином по 0,02 г 3 раза в день и другими медикаментами (гамма-глобулин, перели-

вание крови и др.). Несмотря на предпринятые меры, температура все время держалась в пределах 37—39°, состояние ребенка с каждым днем ухудшалось, нарастали явления интоксикации. Смерть наступила 28/V 1962 г. при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности.

Кровь от 3/V: Hb 59%, эр. 4 520 000, л. 10 200, п. 14%, с. 40%, лимф. 42%, мон. 3%; РОЭ 10 мм в час; от 12/V: Hb 78%, эр. 4 000 000, л. 24 000, п. 9%, с. 38%, лимф. 51%, мон, 2%; РОЭ 6 мм в час; от 26/V: Hb 84%, эр. 4 550 000, л. 16 100, п. 9%, с. 28%, лимф. 60%, мон. 3%; РОЭ 4 мм в час.

Моча от 17/V: белка следы; эритроцитов 0—1 в поле зрения; лейкоцитов 8—10 в поле зрения. Других форменных элементов нет.

Патологоанатомический диагноз: язвенный энтероколит. Осложнения: двусторонний гнойный отит; выраженное истощение; паренхиматозная дистрофия миокарда, печени и почек, кровоизлияние в селезенке, венозное полнокровие головного мозга.

Бактериологическое исследование: во всех посевах из толстой и тонкой кишок, желчи, крови из сердца, селезенки, гноя из ушей обнаружены бактерии вульгарного протея.

Длительное применение антибиотиков широкого спектра действия не могло не сказаться на микрофлоре кишечника. В приведенном случае в связи с угнетением нормальной микрофлоры кишечника развился вульгарный протей, который вызвал обсеменение всех органов, крови и желчи.

Девочка И. М., 7$^1/_2$ месяцев, поступила в больницу 16/III 1962 г., на 16-й день болезни, с диагнозом дизентерии Флекснера. Клинический диагноз: дизентерия Флекснера, осложнения — двусторонняя мелкоочаговая пневмония. Сопутствующий диагноз: гипотрофия II—III степени. Ребенок впервые заболел 1/III. Со 2/III по 16/III больная находилась в клинике детских болезней, куда поступила с диагнозом двусторонней, мелкоочаговой пневмонии и токсической диспепсии. В клинике детских болезней больная получала левомицетин, стрептомицин, мицерин, колимицин, альбомицин и др. (гамма-глобулин, глюкозу, сульфаниламидные препараты и др.). 16/III из кала высеяны бактерии дизентерии Флекснера.

Во время пребывания в больнице инфекционных болезней (с 16/III по 10/IV) ребенок получал синтомицин по 0,15 г 4 раза в день, стрептомицин по 50 000 ЕД 2 раза в день и др. (гамма-глобулин, плазма, кислородная терапия и др.). С 16/III по 25/III температура держалась от 37 до 39°, состояние тяжелое.

С 26/III по 31/III лихорадки нет, состояние улучшилось.

С 1/IV температура вновь повысилась до 37,8°, а с 9/IV по 10/IV — до 38,8°.

10/IV ребенок умер при явлениях резкого падения сердечно-сосудистой деятельности.

Кровь от 17/III: Hb 51%, эр. 2 830 000, л. 11 300, э. 1%, п. 7%, с. 18%, лимф. 72%, мон. 2%; РОЭ 6 мм в час; от 4/IV: эр. 3 600 000, Hb 60%, л. 6500, п. 8%, с. 36%, лимф. 53%, мон. 3%; РОЭ 6 мм в час.

Моча от 6/IV: белка 0,066‰, гиалиновые цилиндры единичные в препарате, эпителий плоский изредка, эритроциты малоизмененные, единичные в препарате, лейкоцитов 2—4 в поле зрения.

Патологоанатомический диагноз: дизентерия Флекснера, язвенный энтероколит. Осложнения: прикрытая перфорация одной из язв подвздошной кишки с образованием межкишечного абсцесса. Двусторонняя мелкоочаговая пневмония. Гипертрофия лимфатических узлов брыжейки. Паренхиматозная дистрофия миокарда, печени и почек. Сопутствующее заболевание — атрофия.

При бактериологическом исследовании крови из сердца, селезенки, тонкой и толстой кишок, печени и легких, в посевах из всех органов и крови выделен вульгарный протей.

Приведенные выше 2 случая показывают, что одними из частых суперинфекций, вызываемых бактериями, не чувствительными к антибиотикам, являются септицемии, вызванные вульгарным протеем (Proteus vulgaris), при которых наблюдается высокий процент летальных исходов.

Суперинфекции, вызываемые бактериями, приобревшими устойчивость к антибиотикам. Суперинфекции, вызванные бактериями, которые принадлежат к чувствительным видам, но приобревшими устойчивость к вредным для них факторам (к антибиотикам и др.), играют исключительно важную роль как в практическом, так и теоретическом отношении. Наиболее часто суперинфекции вызываются патогенными стафилококками и реже — другими бактериями (туберкулезными, колибактериями, пневмококками и др.).

С каждым годом, как указано выше, процент устойчивых штаммов стафилококков к антибиотикам повышается.

По данным Е. Н. Еселевича (1959), процент чувствительных стафилококков к пенициллину с каждым годом понижается: если в 1946—1949 гг. чувствительность стафилококков к пенициллину была 92,4%, то в 1958 г.— 36,4%.

Суперинфекции обычно делятся на эндогенные, возникающие при антибиотикотерапии у больных, страдающих другими заболеваниями, в результате непосредственного воздействия собственных штаммов, и экзогенные, возникающие при таких же условиях, но вызываемые штаммами, распространяемыми другими людьми, особенно обслуживающим персоналом.

Известно, что носительство стафилококков среди здоровых людей весьма высокое. Это создает угрозу (при антибиотикотерапии) развития суперинфекций.

Для иллюстрации приводим 2 случая суперинфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам стафилококками.

Больная С. Ф., 59 лет, поступила в больницу 13/I 1961 г., на 14-й день болезни с диагнозом тифо-паратифозного заболевания, гастроэнтерита. Клинический диагноз: сепсис; сопутствующее заболевание — общий атеросклероз.

При поступлении в больницу жалобы на головную боль, общую слабость, отсутствие аппетита, ощущение жара и периодических ознобов. Из анамнеза выяснено, что больная заболела 2 недели назад. На правой грудной железе появился карбункул, который был вскрыт под новокаином. Вскоре после операции появился озноб. 6/I отмечались тошнота, рвота и жидкий стул без патологических примесей. 7/I больная впервые измерила температуру, которая наблюдалась в пределах от 35,5 до 38,2°.

В связи с диспепсическими явлениями больная в домашних условиях лечилась синтомицином и сульфаниламидными препаратами. Однако состояние не улучшалось.

В прошлом заболевания отрицает. Перенесла 3 беременности, закончившиеся родами, имела много абортов. Менструации прекратились 5 месяцев назад.

При объективном исследовании температура 38°, положение в постели активное, упитанность хорошая. Состояние средней тяжести. Кожа и видимые слизистые оболочки нормальной окраски, сыпи нет. Язык обложен белым налетом, сухой. Пульс ритмичный, 96 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца глухие. В легких перкуторно звук с коробочным оттенком, аускультативно — жесткое дыхание. Печень и селезенку прощупать не удается.

14/I и 15/I температура в пределах от 37,1 до 37,5°, общее состояние не улучшилось. Больная получала стрептомицин по 500 000 ЕД в день и пенициллин по 150 000 ЕД через 4 часа внутримышечно и без должного эффекта.

С 16/I по 18/I состояние больной значительно ухудшилось. Температура повысилась до 39,7°. На коже, особенно на местах инъекций, появилась геморрагическая сыпь. Тоны сердца глухие; пульс мягкий, 120 ударов в минуту.

18/I со второй половины дня больная в бессознательном состоянии, на вопросы не отвечает. Температура 40,5°. В 8 часов при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности наступил летальный исход.

Кровь от 14/I: эр. 4 090 000, Hb 78%, л. 9600, э. 8%, п. 3%, с. 63%, лимф. 21%, мон. 5%; РОЭ 30 мм в час.

Посев кала на дизентерию 14/I отрицательный.

Моча от 14/I: белка следы, лейкоциты единичные в поле зрения, эпителия плоского мало, других форменных элементов нет; от 18/I: белка 1,32‰, лейкоцитов до 15 в поле зрения, эритроцитов до 12 в поле зрения, цилиндров гиалиновых 1—2 в поле зрения.

Посев крови на сахарный бульон 18/I: в посеве обнаружены стафилококки желтые, гемолитические. При бактериологическом исследовании крови, селезенки, почек, слизи из бронхов 18/I 1961 г. в посевах обнаружены желтые гемолитические стафилококки.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: стафилококковая септикопиемия, острая гиперплазия пульпы селезенки, гнойничковый миокардит и нефрит. Осложнения: кровоизлияния в коже, эпикарде, слизистой оболочке желудка и кишечника; обширное кровоизлияние в левом полушарии головного мозга и мягкие мозговые оболочки; жировая дистрофия печени. Сопутствующее заболевание: узловатый зоб щитовидной железы; рубец кожи правой молочной железы.

Приведенный случай является поучительным для практических врачей в том отношении, что больная длительное время находилась в домашних условиях и не получала должного лечения. Антибиотики и сульфаниламидные препараты применялись не регулярно, с перерывами.

В связи с этим гемолитический стафилококк приспособился к данным условиям и в дальнейшем, при лечении стрептомицином и пенициллином, оказался не чувствительным к этим препаратам.

Девочка Б. Л., 7 месяцев, поступила в больницу с матерью 19/III 1961 г., на 3-й день болезни, с диагнозом катара верхних дыхательных путей, рахита I степени. Клинический диагноз: токсическая диспепсия; сопутствующие заболевания: аскаридоз, рахит I степени.

По заявлению матери, ребенок заболел 17/III, появился кашель, повысилась температура до 38°. Отмечались рвота и понос, стул жидкий 3 раза в сутки без примесей крови и слизи.

Ребенок родился весом 3 кг 100 г, вскармливался грудью до 5 месяцев, а затем искусственно. Перенес катар верхних дыхательных путей.

При объективном исследовании состояние средней тяжести, температура 38,7—37,5°, отмечается кашель, после приема пищи была рвота, тоны сердца приглушены, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 104 удара в минуту. В легких перкуторно — чистый легочный звук, аускультативно — единичные сухие хрипы. Живот мягкий; печень выступает из подреберья на 1 см. Стул жидкий, зеленый, 3 раза в сутки.

20/III температура повысилась до 39,2°. Состояние резко ухудшилось. Тоны сердца глухие, пульс 140 ударов в минуту, мягкий. Печень выступает из подреберья на 2 см, селезенка — на 1 см. Живот вздут, стул до 10 раз в сутки.

Ребенку назначено лечение: пенициллин по 75 000 ЕД через 8 часов, синтомицин по 0,4 г 4 раза в день и с 21/III стрептомицин по 50 000 ЕД и другие медикаменты.

22/III температура 39,8°. Состояние очень тяжелое. Появились судороги мышц конечностей. Тоны сердца глухие, пульс прощупать

не удается. В 10 час. 45 мин. ребенок умер при явлениях упадка сердечно-сосудистой деятельности.

Кровь от 20/III: Hb 68%, эр. 4 020 000, л. 6700, э. 1%, п. 4%, с. 33%, лимф. 58%, мон. 4%; РОЭ 6 мм в час.

Моча от 20/III: белка следы, лейкоцитов 0—1—2 в поле зрения, уратов мало, других форменных элементов нет.

При бактериологическом исследовании легких, селезенки, тонкого и толстого кишечника выделена культура золотистого, гемолитического, плазмокоагулирующего стафилококка.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание — стафилококковый сепсис. Осложнение — фолликулярно-эрозивный колит, гиперплазия лимфатических узлов брыжейки, резко выраженный отек и полнокровие головного мозга; кровоизлияние под висцеральную плевру, жировая дистрофия печени, паренхиматозная дистрофия миокарда и почек.

Приведенные выше случаи показывают, что суперинфекции, вызванные антибиотикоустойчивыми стафилококками, протекают очень тяжело и часто заканчиваются летально. Поэтому при антибиотикотерапии, особенно ослабленных больных, необходимо соблюдать осторожность.

В каждом отдельном случае должен решаться вопрос о показаниях к применению антибиотиков, каких и сколько, дозы препаратов и длительности их применения (см. раздел «Профилактика осложнений, связанных с применением антибиотиков»).

Суперинфекции, вызванные не чувствительными к антибиотикам грибами. Заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами, называются кандидозами (Candidosis); они характеризуются частым поражением слизистых оболочек и кожных покровов, реже — внутренних органов и даже развитием кандидосепсиса.

Заболевания дрожжеподобными грибами известны давно. Еще в 1839 г. Langenbeck и в 1848 г. M. Berg установили грибковую природу молочницы (Soor). Возбудителями кандидоза являются дрожжеподобные грибы рода Candida. H. Plaut в 1890 г. назвал грибок Manilia Candida. Название Candida было дано на III Международном конгрессе микробиологов в 1939 г.

Кандидозы могут развиваться при длительном лечении антибиотиками широкого спектра действия (тетрациклином, левомицетином, стрептомицином и др.).

Длительное лечение антибиотиками нередко ведет к частичному или полному уничтожению бактерий (сапрофитов), которые являются антагонистами грибов. Пониженная сопротивляемость организма (гипоавитаминоз, аллергическая перестройка организма, нарушение обмена, диабет и др.), вызванная тяжелой болезнью, и

уничтожение бактерий-антагонистов создают благоприятные условия для развития грибковых заболеваний, даже кандидомикозного сепсиса, иногда с летальным исходом. Кандидозы чаще наблюдаются у ослабленных детей и лиц преклонного возраста.

П. Н. Кашкин с сотрудниками (1956) наблюдали 35 больных кандидозом, из них детей до одного года было 13, до 2 лет — 14, до 5 лет — 1 и больных преклонного возраста — 7 человек. Среди детей летальный исход отмечался у 9 и среди лиц преклонного возраста — у одного.

Возможны заболевания кандидозом и в другом возрасте. J. Boyd и др. (1961) описали случай смерти от кандидомикоза 17-летней девушки, вызванного Candida albicans после комбинированного лечения ревматизма антибиотиками и стероидами.

Г. И. Бурчинский с соавторами (1956), Е. Б. Войт (1956), С. И. Петрушевский (1957), А. Л. Либов (1958), Р. Ш. Кусябгалиева и М. С. Романеева (1959) и др. приводят описание отдельных случаев кандидосепсиса, которые развились у тяжелобольных в связи с длительным лечением антибиотиками.

Наши наблюдения на протяжении 13 лет в городской инфекционной больнице Одессы показали, что кандидозные поражения главным образом отмечаются на слизистых оболочках полости рта, реже — на половых органах, чаще у детей, ослабленных тяжелой болезнью, и у лиц преклонного возраста.

Своевременное лечение развившихся кандидозов нистатином, рибофлавином и другими витаминами, а также йодистыми препаратами обычно давало благоприятные результаты. Среди наблюдаемых нами больных с осложнением кандидозами ни у одного кандидосепсиса не отмечалось. Наши данные подтверждают указания Х. Х. Планельеса и А. М. Харитоновой о том, что при лечении антибиотиками осложнения, вызванные дрожжеподобными грибами, встречаются реже чем другие осложнения, возникающие при антибиотикотерапии. И. А. Кассирский и Г. Е. Вайсберг (1958) также указывают, что за 12 лет они ни разу не наблюдали кандидосепсиса.

Клиническая картина различных поражений дрожжеподобными грибами весьма разнообразна.

Для классификации кандидозных поражений многие авторы предлагают свои схемы; приводим наиболее характерные из них.

Классификация кандидозных поражений по А. М. Ариевичу (1956), предложенная в 1949 г.:

А. Поверхностные дрожжевые поражения

I группа. Поражение слизистых оболочек; дрожжевой стоматит или молочница рта, дрожжевой глосит, дрожжевой вульвовагинит или молочница гениталий у женщин, дрожжевая эрозия углов рта или заеда, дрожжевая ангина, реже встречается дрожжевой хейлит, т. е. поражение красной каймы губ, и дрожжевой цистит и уретрит.

II группа. Дрожжевые микозы, локализующиеся в больших и малых складках кожи: пахово-бедренных, подмышечных, под грудными железами у женщин, в области заднего прохода, а также межпальцевые эрозии кистей и стоп и дрожжевой баланопастит.

III группа. Дрожжевые поражения гладкой кожи (вне складок). Наиболее часто встречающимся заболеванием этой группы является так называемая микотическая аритема грудных детей. У взрослых поражения гладкой кожи дрожжеподобными грибами встречаются сравнительно редко.

IV группа. Дрожжевые поражения ногтевых валиков и ногтей, наблюдающиеся главным образом у женщин.

V группа. Распространенные и комбинированные кандидозы слизистых оболочек и кожи.

VI группа. Вторичные аллергические высыпания как вблизи, так и вдали от первичного очага (бластомикиды, левуриды, мониллиды).

Б. Генерализованные или смешанные дрожжевые микозы — кандидозы внутренних органов

Приведенная схема классификации кандидозных поражений по М. А. Ариевичу не является исчерпывающей.

Более подробная схема кандидозных поражений принята в клинике, руководимой проф. А. Н. Аравийским.

КЛАССИФИКАЦИЯ КАНДИДОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПО А. Н. АРАВИЙСКОМУ

(Учебная схема)

А. КАНДИДОЗЫ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ

Поражения кожи

1. Интертригинозные заболевания:
   а) межпальцевые;
   б) больших складок;
   в) перианальные поражения.
2. Дизидрозиформные:
   а) подошв;
   б) ладоней.
3. Очаговые высыпания других локализаций:
   а) папулезные;
   б) папуловезикулезные;
   в) пустулезные;
   г) пемфигоидные;
   д) экзематозированные.
4. Распространенные поражения:
   а) пустулезный оидиомикоз милиарный (Клопшток);
   б) милиарный красный оидиомикоз (Мишер);
   в) детская грибковая эритема (Бек);
   г) экзематизированные сыпи.
5. Ванные кандидозы.
6. Профессиональные кандидозы.

Поражения придатков кожи

1. Поражение ногтей и околоногтевых валиков:
   а) онихомикозы;
   б) паронихии;
   в) онихии;
   г) онихии и паронихии.
2. Поражение волосистой части головы:
   а) бластомикотический фурункулез;
   б) псевдофурункулез волосистой части головы.

Поражения слизистых оболочек.

1. Поражения полости рта:
   а) стоматиты;
   б) гингивиты;
   в) глосситы;
   г) ангины;
   д) фарингиты;
   е) поражение угла рта — перлеш;
   ж) хейлиты.
2. Поражение слизистых оболочек наружных половых органов:
   а) вульвиты;
   б) вульвовагиниты;
   в) бальнопоститы.

Б. ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ, СИСТЕМНЫЕ КАНДИДОЗЫ

1. Дыхательных путей:
   а) бронхиты;
   б) плевропневмонии.
2. Желудочно-кишечного тракта:
   а) эзофагиты;
   б) энтероколиты (очаговые и тотальные)
3. Мочеполовой системы:
   а) пиелонефриты;
   б) циститы;
   в) эндометриты;
4. Мышечной системы.
5. Костной системы:
   а) периоститы;

б) остеопериоститы;
в) кариес.
6. Сердечно-сосудистой системы:
а) эндокардиты.
7. Нервной системы:
а) менингиты;
б) менинго-энцефалиты;
в) энцефалиты.
8. ЛОРорганов.
9. Органов зрения:
а) панофтальмиты;
б) ириты;
в) циклиты;
г) хориоретиниты;
д) конъюнктивиты.
10. Системные заболевания многих органов.
11. Септикопиемические формы с поражением многих органов.

В. РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ ЛЕВУРИДЫ.
Г. КАНДИДОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.

Для хирургической практики, по-видимому, более удобна схема кандидозных поражений, предложенная В. Я. Шлапоберским и Т. М. Беленькой (1958).

КЛАССИФИКАЦИЯ КАНДИДОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПО В. Я. ШЛАПОБЕРСКОМУ И Т. М. БЕЛЕНЬКОЙ

I. Поражения слизистой оболочки рта, пищеварительного тракта, мочевого пузыря и т. д.
II. Поражение кожи и ногтей в виде онихий и паронихий.
III. Поражение внутренних органов (особенно часто — легких и верхних дыхательных путей, возможны поражения почек, центральной нервной системы, холангиты и т. п.).
IV. Раневые поражения, а также присоединение грибковых поражений к длительным хирургическим инфекциям. К их числу относятся осложнения грибковой инфекцией раневых поверхностей, присоединение грибковых поражений к длительно текущему хроническому остеомиелиту, трофическим язвам и т. д.
V. Кандидосепсис — генерализованная форма кандидоза, развивается обычно при наличии вначале локального поражения (грибковое поражение раневой или ожоговой поверхности, поражение легкого), принявшего в дальнейшем генерализованный характер.

Особо важное значение имеет своевременное распознавание генерализованных кандидозов, которые могут проявляться либо в виде изолированных поражений (мозга, сердца, легких), либо в виде кандидосепсиса с многочисленным поражением различных органов.

Для своевременного распознавания генерализованных форм кандидозов А. М. Ариевич, Х. Х. Планельес

и А. М. Харитонова предлагают учитывать следующие общие черты: 1) кандидозы внутренних органов возникают главным образом у тяжелых, истощенных больных, а также у людей пожилого возраста или у маленьких детей; 2) чаще всего они развиваются на фоне длительного комбинированного или последовательного применения нескольких антибиотиков; 3) очень часто диагноз основного заболевания кажется сомнительным или просто невыясненным; 4) течение основного заболевания не улучшается, а ухудшается, температура повышается, иногда становится гектической, очень характерно появление резкой адинамии и проливных потов; 5) при микроскопическом исследовании мокроты или осадка мочи обнаруживаются элементы дрожжеподобных грибов; 6) часто начинаются или сопровождаются молочницей слизистой оболочки рта и гениталий у женщин.

Описанные выше признаки до пункта 4 включительно являются характерными, по нашему мнению, не только для генерализованных форм кандидозов, но и для других суперинфекций, вызванных бактериями, не чувствительными к антибиотикам, и бактериями, приобревшими устойчивость к данному препарату.

Лабораторная диагностика висцеральных кандидозов основана на получении культуры грибков как из пораженных слизистых оболочек рта или гениталий у женщин, так и из отделяемого из ушей, носа, уретры и др. Кроме того, исследуются на грибки кровь, спинномозговая жидкость, желчь (порции В и С), мокрота, кал, моча и др. Однако находка дрожжеподобных грибов еще не всегда является доказательством диагноза кандидоза.

Ценной диагностической находкой является, как указывают А. Л. Либов (1958), Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова (1960), обнаружение клеток грибов в протоплазме фагоцитов.

Диагноз кандидозов иногда можно подтвердить кожной аллергической пробой, используя аллерген различных штаммов дрожжепободных грибов, а также реакциями агглютинации и связывания комплимента (РСК). Раствор аллергена вводится внутрикожно по типу кожной пробы Манту. Результаты реакции учитываются через 24—48 часов.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИБИОТИКОВ

Осложнения, возникшие при антибиотикотерапии, клинически протекающие в легкой форме, обычно не нуждаются в особом терапевтическом вмешательстве. В таких случаях применение антибиотиков, которые вызвали реактивные проявления, следует отменить; при необходимости дальнейшей антибиотикотерапии можно назначить другой антибиотик в комплексе с димедролом и витаминами (комплекс витамина В и витамины С и К). Часто только отмена антибиотиков прерывает аллергическую или токсическую реакцию.

При тяжелых формах осложнений, вызванных антибиотиками, особенно при развитии анафилактического шока, требуется немедленная медицинская помощь. Поскольку шок может развиться в течение 2—3 минут, при оказании медицинской помощи нужно учитывать секунды. При анафилактическом шоке следует прежде всего немедленно вводить под кожу или внутримышечно 0,5—1 мл 0,1% раствора адреналина или 1 мл 5% раствора эфедрина, 0,5—1 мл 0,1% раствора атропина внутримышечно, а также кофеин или камфару. Одновременно (если введение антибиотика было сделано в конечность) при первых же признаках развития реакции необходимо наложить жгут на конечность выше инъекции (центральнее). При расстройствах дыхания применяется ингаляция кислорода. В особо тяжелых случаях анафилактического шока, при явлениях резкого падения сердечно-сосудистой деятельности, адреналин следует вводить внутривенно и даже в сердце, одновременно применяются ингаляция кислорода, искусственное дыхание, согревание конечностей и др. При развитии зуда и отеков применяются противогистаминные препараты: димедрол, фелергон, а также новокаин, бромистые препараты, бромурал, веронал, мединал, люминал, хлоралгидрат в клизмах и др. Б. Е. Вотчал и В. Н. Соловьев (1955) считают, что дозировка димедрола в каждом отдельном случае допустима от 0,025 до 0,15 г (средняя доза 0,05 г); для большей эффективности авторы рекомендуют димедрол применять в комплексе с возбуждающими средствами (кофеин, эфедрин).

Многие авторы (Е. М. Тареев, 1955; А. Л. Либов, 1958; Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова, 1960; S. Friedlaender, A. S. Friedlaender, 1961) при острых аллергических реакциях рекомендуют применение АКТГ, кортизона, гидрокортизона, преднизолона.

З. В. Матюшина (1958) наблюдала 30 больных, у которых лечение АКТГ снизило токсическое действие стрептомицина.

При затяжном течении лекарственной болезни с успехом применяются гемотерапия или гемотрансфузии как десенсибилизирующее средство.

При лечении лекарственной болезни, как и при сывороточной, необходимо применение витаминов: комплекса B, витамина C, никотиновой кислоты и K.

А. Л. Либов (1958) при лечении эксфолиативного дерматита с успехом применял витамин B_6 (пиридоксин).

При наличии болей в суставах и мышцах следует применять физиотерапию, согревающие компрессы, растирания 5% метиловым спиртом и витамины C и B_1.

Диета больных медикаментозной болезнью должна быть с ограничением сахаристых веществ. Известно, что при тяжелых аллергических заболеваниях количество сахара в крови увеличивается, поэтому при лечении аллергических реакций мы с успехом применяем инсулин в дозе 5—10 единиц внутримышечно, один раз в день 2—3 дня подряд.

При лечении нарушений слуха, вызванных токсическим действием стрептомицина (дигидрострептомицина), W. Julien с сотрудниками (1957) получили хороший результат, применяя большие дозы витаминов комплекса B и витаминов A и C.

При развитии вторичной инфекции (суперинфекции), вызванной бактериями, нечувствительными к антибиотикам, необходимо как можно раньше отменить антибиотики и своевременно применить комплексное лечение (переливание крови или плазмы, витамины комплекса B, C, PP и другие средства стимулирующей терапии). В таких случаях показано применение аутовакцины.

Лечение суперинфекций, вызванных бактериями, приобревшими устойчивость к некоторым антибиотикам, заключается главным образом в своевременном определении бактерий на чувствительность к тому или иному

антибиотику. Основываясь на данных определения на чувствительность, необходимо как можно раньше применить соответствующий антибиотик. В настоящее время такими антибиотиками могут быть колимицин, эритромицин, неомицин, мицерин, мономицин и др.

Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова (1960) считают, что при лечении ряда заболеваний, вызванных устойчивыми к антибиотикам и особенно к пенициллину штаммами стафилококков, гонококков, стрептококков, пневмококков и др., эритромицин является ценным приобретением для клиники бактериальных инфекций.

При лечении стафилококковых процессов Г. П. Руднев (1961) рекомендует применение аутовакцины, колимицина, отчасти неомицина или мицерина и энтеросептола (венгерский препарат) по 0,25 г в таблетках 3—4 раза в день. Кроме того, можно применить комплексную терапию, такую же, как и при лечении суперинфекций, вызванных бактериями, нечувствительными к антибиотикам.

Одной из трудных задач современной терапии является лечение кандидозов. Успех в лечении кандидозов может быть достигнут только при полной отмене антибиотиков, вызвавших развитие кандидоза.

Для лечения поверхностных кандидозов Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова (1960) рекомендуют применять смазывания пораженных очагов красками группы трифенилметана (метилвиолет, малахитгрюн, кристалвиолет, генцианвиолет) в виде 2% спиртового или водного раствора. Эффективными, по их мнению, являются 5—10% растворы азотнокислого серебра, 2—20% растворы полуторахлористого железа, 2—10% растворы медного купороса, 10% раствор буры в глицерине и раствор Люголя. При дерматомикозах рекомендуется новый антибиотик — гризеофульвин. При лечении молочницы показано применение 1% раствора генцианвиолета, раствора Люголя и 10% борный глицерин.

При лечении кандидозных генерализованных процессов мы с успехом применяем нистатин в таблетках или драже в дозах по 500 000 ЕД 3—4 раза в день в течение 10—14 дней, йодистые препараты (йодистый калий или йодистый натрий) и витамины: комплекс витамина В (рибофлавин в дозах 0,01—0,02 г, B_1—0,04 г), никотиновую кислоту и витамин С.

Б. А. Кривоглаз (1961) при кандидомикозах применяет витамины B_1, B_6 (пиридоксины), B_{12}, а также ундециловую кислоту (внутрь по 0,44 г 3 раза в день).

Н. С. Петров (1961) рекомендует применять аэрозольные ингаляции нистатина ежедневно в течение 10—14 дней в комбинации с приемом внутрь. При дрожжевых поражениях мочеполовых путей показаны внутривенные вливания 1% раствора метиленового синего по 10—15 мл ежедневно в течение 2 недель.

Однако кандидоз легче предупредить, чем лечить. Лучшим методом борьбы с генерализованным кандидозом является рациональная терапия антибиотиками.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИБИОТИКОВ

Широкое применение антибиотиков требует более углубленного и систематического изучения как новых безвредных и более эффективных антибиотиков, так и возможных осложнений, связанных с антибиотикотерапией. Известно, что кристаллические антибиотики при лечении больных наиболее эффективны и сравнительно меньше вызывают побочных осложнений.

Е. М. Тареев (1955) указывал, что всестороннее изучение врачами всех специальностей возможных осложнений, вызванных применением антибиотиков и других медикаментов, «позволит им подойти к лучшему пониманию неспецифического фактора в происхождении и течении многих других заболеваний с не вполне установленной этиологией». Нужно решительно покончить, как указывают И. Г. Кочергин (1956), Х. Х. Планельес (1956), Г. П. Руднев (1956) и др., с малообоснованным назначением антибиотиков при многочисленных заболеваниях, да еще в так называемых ударных дозах.

Применение антибиотиков некоторыми врачами при лечении неосложненного гриппа, болезни Боткина, кори и других вирусных заболеваний является необоснованным, за исключением тех вирусных заболеваний, при которых антибиотики действуют (пситтакоз, орнитоз) (А. Ф. Билибин, 1956). Не следует, по нашему мнению, применять антибиотики при легких формах брюшного тифа, паратифов, скарлатины и многих других заболе-

ваний. Следует помнить, что бактерии способны при неблагоприятных условиях внешней среды изменять свой метаболизм и приобретать устойчивость к антибиотикам, что значительно снижает эффективность при лечении. Необходимо в категорической форме запретить продажу антибиотиков без рецепта врача.

Для предупреждения профессионального заболевания среди медицинских работников, лицам, имеющим повышенную чувствительность к антибиотикам, необходимо во время работы с антибиотиками пользоваться спецодеждой: резиновыми перчатками, возможно, защитными очками. Важно хорошо промывать инструменты, загрязненные антибиотиками, особенно пенициллином.

С целью предупреждения токсического действия антибиотиков, особенно стрептомицина, необходимо последние назначать дифференцированно из расчета веса, тяжести заболевания и возраста больного. Суточную дозу стрептомицина лучше применять в два приема.

С целью предупреждения апластической анемии R. Hodgkinson (1954) рекомендует взрослым назначать не более 26 г. хлорамфеникола (левомицетина) на курс лечения.

Некоторые авторы (А. М. Чернух, 1955; И. А. Кассирский с сотрудниками, 1956, и др.) для снижения токсичности антибиотиков считают целесообразным применять стрептомицин вместе с новокаином. Однако, нам известно, что новокаин сам по себе может вызвать (очень редко) тяжелые аллергические реакции, даже с летальным исходом. Важным профилактическим мероприятием как против токсического действия антибиотиков, так и против развития аллергических реакций является применение витаминов: комплекса витамина B (B_1, B_2 и B_{12}), витамины A и C, а также применение переливаний крови или плазмы.

Реакции для определения состояния повышенной чувствительности организма к антибиотикам

Для обнаружения состояния повышенной чувствительности (сенсибилизации) к антибиотикам, особенно у лиц, ранее лечившихся последними или страдаю-

щих аллергическими заболеваниями, многие авторы (Ж. Н. Смирнова, 1956; Л. И. Герасименко, 1957; А. Л. Либов, 1958; Х. Х. Планельес, А. М. Харитонова, 1960; Т. М. Терлецкая, М. М. Базарченко, 1961, и др.) рекомендуют проводить накожные и внутрикожные аллергические пробы.

Накожная аллергическая проба. Эта проба проводится следующим образом. На скарифицированную кожу (не до крови) наносят 1—2 капли свежеприготовленного пенициллина различной концентрации (от 200 до 300 000 ЕД в 1 мл дистиллированной воды — Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова, 1960) или стрептомицина (10 000 ЕД на 1 мл дистиллированной воды — Л. И. Герасименко, 1957). Этими же растворами антибиотиков можно смочить салфетку из марли и приложить на неповрежденную кожу. О результатах проб уже можно судить через 20 минут, а иногда и позже (через 24—48 часов). Положительной реакцией считаются те зоны покраснения и отека, которые превышают 1 см^2. Положительные реакции могут иметь различную интенсивность, от простого покраснения кожи (+) до образования папулы, отека и сильного покраснения (++) и даже до образования многочисленных папул и пузырьков, наполненных серозной жидкостью (+++).

Внутрикожная аллергическая проба. Эта проба проводится методом введения (с помощью туберкулинового шприца) тонкой иглой 0,02 мл раствора, содержащего 5000—10 000 ЕД кристаллического пенициллина на 1 мл физиологического раствора или других антибиотиков (стрептомицина, бициллина и др.) в такой же концентрации. О результатах пробы также судят через 20 минут, а иногда через 24 часа. Поздние реакции проявляются обычно при слабо выраженной чувствительности к антибиотикам. При положительной пробе на месте введения антибиотика развиваются эритема, отек, иногда папулы и даже везикулы.

Аллергические пробы на слизистых оболочках (конъюнктивальная проба и др.), а также серологические реакции (реакции агглютинации, гемагглютинации, преципитации и др.), предложенные для обнаружения повышенной чувствительности организма к антибиотикам, обычно не получили практического применения.

В заключение необходимо отметить, что отрицательные и даже положительные кожные аллергические пробы еще не во всех случаях говорят о степени чувствительности организма к данному антибиотику. Поэтому для того чтобы решить вопрос о применении антибиотиков, решающее значение имеет хорошо собранный анамнез больного.

Соблюдение основных положений при применении антибиотиков

Антибиотики, введенные в человеческий организм, активно действуют не только на возбудителя болезни, но и на макроорганизм. Однако их действие на человеческий организм не всегда бывает положительным, иногда возможно и отрицательное действие антибиотиков, которое проявляется различными осложнениями, о которых указано выше. Эти осложнения в большинстве случаев являются результатом нерациональной терапии.

Клинические проявления побочного действия антибиотиков очень разнообразны, поэтому и профилактические мероприятия по предупреждению возможных осложнений являются многогранными и сложными. Для предупреждения осложнений, связанных с применением антибиотиков, можно рекомендовать следующие мероприятия.

При назначении антибиотикотерапии необходимо для данного заболевания выбрать наиболее активный антибиотик с учетом чувствительности к нему возбудителя болезни. Первая доза антибиотика должна быть малой (десенсибилизирующей) от 3000 до 10 000 ЕД в зависимости от аллергизации организма. В. М. Лещенко (1961) рекомендует 5000—10 000 ЕД подкожно. В процессе лечения антибиотиками необходимо тщательное наблюдение, и в случае неэффективности терапии данный препарат должен быть отменен и заменен другим, более активным антибиотиком или назначено другое лечение без антибиотиков.

Не рекомендуется применение как слишком малых доз, так и слишком больших, так называемых ударных доз.

Не рекомендуется начатое лечение антибиотиками прерывать в первые дни. Короткие курсы лечения не дают эффекта. Бактерии в таких случаях могут приобретать устойчивость к данному антибиотику, размножаться и вызывать рецидивы заболевания. С целью предупреждения подавления иммуногенеза Л. А. Либов (1958) рекомендует введение гамма-глобулина, который может уменьшить опасность ранних рецидивов (пассивный иммунитет).

Для предупреждения тяжелых аллергических проявлений необходимо перед введением антибиотика собрать тщательный анамнез о перенесенных в прошлом аллергических заболеваниях больным или близкими его родственниками, о получении раньше антибиотиков с лечебной или профилактической целью. Из перенесенных заболеваний обращается внимание на крапивницу, бронхиальную астму, диатезы, сенную лихорадку, ангионевротический отек, спазмофилию, увеличение функции щитовидной железы, различные выявленные гельминтозы (во время лечения) и др.

Если больной перенес аллергическое заболевание или получал в прошлом пенициллин, стрептомицин или другие антибиотики, т. е. организм его может быть сенсибилизирован, вводить антибиотики в спинномозговой канал небезопасно, необходимо предпринять все возможные меры предосторожности, как то: десенсибилизация (введением малых доз антибиотиков), применение различных витаминов, особенно комплекса витамина В и витаминов А, С, РР, К, а также димедрола, новокаина, АКТГ и других средств.

Профилактика суперинфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми стафилококками, заключается прежде всего в выявлении стафилококконосителей, главным образом среди обслуживающего медицинского персонала. Известно, что суперинфекции могут быть вызваны как собственным штаммом стафилококка больного, так и штаммом обслуживающего персонала. Поэтому весь медицинский персонал, особенно в хирургических отделениях, должен во время работы находиться в марлевых масках и систематически обследоваться на носительство стафилококков. Больные, у которых обнаружены антибиотикоустойчивые стафилококки, должны быть выведены из общих палат.

Профилактика кандидозов изучена недостаточно. Для предупреждения кандидозов при антибиотикотерапии широко применяются различные витамины, особенно комплекс витамина В, витамины А, С, никотиновая кислота и др., а также в отдельных случаях нистатин. Рекомедуется назначать полоскания рта 2—3% водным раствором буры или йодной водой (10 капель йодной настойки на стакан воды). Некоторые авторы (Н. С. Петров, 1961) возражают против широкого и необоснованного применения антибиотиков (пенициллина и др.) в таблетках и продолжительного применения аэрозолей, а также всякого рода орошений растворами антибиотиков.

П. Н. Кашкин (1958) рекомендует детей, особенно раннего возраста, изолировать от больных кандидозом.

Предметы, бывшие в употреблении у больных кандидозом, должны пройти дезинфекцию с помощью пароформалиновой камеры или кипячения.

Рекомендуется гигиенический уход за кожей и слизистыми оболочками, санация зубов и пр.

Во время лечения больных антибиотиками необходим систематический копрологический контроль. Обнаружение дрожжеподобных грибов в кале еще не является абсолютным противопоказанием к применению антибиотиков. Однако при клинических проявлениях кандидоза антибиотики обычно отменяются или делается перерыв в лечении.

Приведенные выше данные о возможных побочных осложнениях, связанных с антибиотикотерапией, отнюдь не снижают ту огромную роль антибиотиков, благодаря которой мы спасаем тяжелейших больных различными бактериальными инфекциями (сепсис, менингит и др.), считавшихся до открытия антибиотиков обычно безнадежными.

Изучение лекарственной болезни далеко не закончено. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Литература

Абрикосов А. И. Сов. клин., 1933, XIX, 109—112.
Абрикосов А. И. Труды I Московского института, 1934.
Абрикосов А. И. Арх. пат. анат. и пат. физиол., 1935, I, 4, 10.
Абрикосов А. И. и Рудин Е. А. Арх. пат. анат. и пат. физиол., 1935, 1, 4, 109.
Абрикосов А. И., Герценберг Е. Я. и Ладыженская С. И. Арх. пат. анат. и пат. физиол., 1935, 1, 4, 39.
Аголецкая А. М., Тихонова Е. П. Врач. дело, 1950, 8, 743.
Агафонов Ф. Л. Горьковский мед. журн., 1934, 3.
Агафонов А. Ф. Вопросы острых инфекций. Медгосиздат, 1947.
Адо А. Д. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950.
Адо А. Д. Проблемы реактивности и шока. М., Медгиз, 1952.
Адо А. Д. В сб.: Возрастные изменения обмена веществ и реактивность организма. Киев, 1951.
Адо А. Д. Арх. пат., 1951, 3.
Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. М., 1952.
Адо А. Д. Журн. пат. физиол. и экспер. терапии, 1957, 2.
Адо А. Д. Врач. дело, 1960, 9.
Адо А. Д. Вопросы аллергии. М., 1961.
Аксенов Л. В. Русский врач, 1913, 22—23, 25.
Аксенов Л. В. Русский врач, 1915, 4—5.
Альперн Д. Е. В сб.: Гиперергия, 1936.
Альперн Д. Е. Сб. работ конференции по аллергии, 1936.
Альперн Д. Е. В сб.: Гиперергические реакции, 1938.
Альперн Д. Е. Проблемы реактивности и шока. Медгиз, 1952.
Анашкина В. И. Врач. дело, 1957, 8, 871.
Ангелеско, Поповичи, Валутца. Клин. мед., 1939, 5 (реферат).
Андрезен И. И. Курс инфекционных болезней. Под ред. П. Степанова. Т. 1., 1938.
Аничков Н. Н. Сов. мед., 1938, 5.
Аранович Г. Л., Готлиб А. Л. Вестник отоларингологии, 1952, 5, 46.
Ариевич А. М. Сов. мед., 1956, 7, 9.

Аристовский В. М., Минкевич И. Е., Фрид С. М. Учебник медицинской микробиологии, 1949.
Аршавский И. А. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950, стр. 14.
Аршавская Э. И. В сб.: Возрастные изменения обмена веществ и реактивность организма. Киев, 1951.
Безредка А. М. Анафилаксия и антианафилаксия. Госмедиздат, 1928.
Беликов П. Ф. Педиатрия, 1929, XIII, 1.
Беляева Н. В. Сов. мед., 1957, 8, 119.
Бергер Е. Н. В сб.: Аллергия и десенсибилизация, под ред. Альперна, 1940.
Берман Б. М., Боневольский Сов. врач. газета, 1934, 2.
Билибин А. Ф. Клин. мед., 1938, XVI, 9.
Билибин А. Ф. Клин. мед., 1939, 7.
Билибин А. Ф. Лечение инфекционных болезней. М., 1956.
Билибин А. Ф. Сов. мед., 1957, 9, 3—12.
Билибин А. Ф. и Бунин К. В. Курс инфекционных болезней, 1956, стр. 365.
Бобкова Т. С. и Ковшарова И. Н. Антибиотики, 1957, 2, 40.
Богданов И. А. Сов. мед., 1941, 2.
Богомолец А. А. Клин. мед., 1922, 1.
Богомолец А. А. Врач. дело, 1931, 15, 16.
Богомолец А. А. Сб. работ конференции по аллергии, 1936.
Богомолец А. А. Труды конференции по проблеме шока. Киев, 1938.
Богомолец А. А. В сб.: Основы и достижения современной медицины, 1946, № 7.
Борхман А. А. Детская медицина, 1900, 3—4.
Бурденко Н. Н. Клин. мед., 1938, 2.
Бурденко Н. Н. Труды конференции по проблеме шока. Киев, 1938.
Бурчинский Г. И., Розманский И. В., Хорошилов А. С. Врач. дело, 1956, 8, 809.
Бутягина А. П. Врач. дело, 1956, 11.
Бухарович М. Н. Вестн. венерол. и дерм., 1951, 2, 47.
Быков К. М. Сб. работ. Изд. ВИЭМ, 1937.
Быков К. М. Арх. биол. наук, 1939, 5.
Быков К. М. Арх. биол. наук, 1941, VI.
Быков К. М. Стенографич. отчет. Изд. АН СССР, 1950.
Вайсфельд Д. Н. Врач. дело, 1957, 3, 311.
Васильев Н. А. Вестн. оториноляр., 1949, 5, 33.
Васильев Л. Л., Лапицкий Л. А. Учен. записки, изд. Л. Г. У., 1944, в. 12, с. 144.
Введенский Н. Е. Собрание сочинений. Под. ред. Ухтомского, ч. 1, 1901.
Вейс Р. А., Энгельштейн С. И. Тер. арх., 1960, 32, 11, 80.
Веселкин П. Н. Арх. патол., 1957, 19, 1, 3.
Веселкин П. Н. Лихорадка. Б. М. Э., т. 16, 1960, стр. 125.
Вихерт А. М. Арх. патологии, 1961, 5, 2.
Власьевский Н. И., Гогин Е. Ф. Руководство по вакцинации и сывороточному делу. Биомедгиз, 1934.
Власова А. Н. Сов. мед., 1938, 9.

Вогралик Г. Ф. Учебник об эпидемических заболеваниях, 1935.
Войт Е. Б. Вопр. охр. мат. и дет., 1956, 2, 77.
Волкотруб В. И. Проблемы реактивности и шока. Медгиз, 1952.
Вотчал Б. Е., Соловьев В. Н. Клин. мед., 1955, 33, 12, 3.
Выропаев Л. Н. Значение нервной системы в тканевых аллергических реакциях. Медгиз, 1940.
Гайко П. Т., Горб Г. Д. Клин. мед., 1962, 6, 40.
Галанова Н. В. ЖМЭИ, 1935, XV, 3.
Галкин В. С. Проблема реактивности и шока. Медгиз, 1962.
Галушкин И. П. Пробл. гематол. и перелив. крови., 1956, 3, 60.
Гамалея Н. Ф. Учебник медицинской микробиологии, 1940.
Ганюшина Е. Х., Шерман Р. В. Сывороточная болезнь. Биомедгиз, 1936.
Гаузе Г. Ф. Грамицидин С и его применение. М., 1952.
Гаузе Г. Ф. Вестн. АН СССР, 1956, 1, 21.
Герасименко Л. И. Сов. мед., 1957, 9, 45.
Гехт Е. М. Воен.-мед. журн., 1954, 4, 80.
Гиршберг Б. С. Клин. мед., 1939, 6.
Глухов К. Ш., Садовский П. П., Чернов Н. В. Сов. врач. газета, 1938, 10.
Големба П. И., Огенесян Е. Н. Вестн. венерол. и дерм., 1947, 5, 63.
Голиков Н. В. Ученые записки, 1945, в. 2, Ленинград.
Гончаров П. П. Сб. трудов. Медгиз, 1946.
Гордиенко А. Н. ЖМЭИ, 1937, XIX, 2.
Гордиенко А. Н. Нервная система и иммунитет. Краснодар, 1949.
Гордиенко А. Н. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950, стр. 106.
Горев Н. Н. Сб. работ конференции по аллергии, 1936.
Горизонтов П. Д. Вопросы аллергии. М., 1961.
Гостев Е. А. Проблемы реактивности и шока. Медгиз, 1952.
Грецов Н. Т. Труды детской и инфекционной клиники Ташкентского медицинского института, 1952.
Гуревич К. С. Сов. врач. газета, 1934, 3.
Данилевич М. Г. Учебник детских инфекционных болезней, 1939.
Дергачев И. С. Сов. педиатрия, 1924, 3.
Дроботько В. Г. Иманин — новый растительный антибиотик. Киев, 1954.
Ермольева З. В. Успехи совр. биол., 1938, 9, 1, 68.
Ермольева З. В. Пенициллин. М., 1946.
Ермольева З. В. Антибиотики. М., 1956, стр. 16—48.
Жербин Н. А., Козлов В. А. В кн.: Механизм нозол. реакций. М., 1950, 47.
Жданов В. М. Инфекционный гепатит (болезнь Боткина). Харьков, 1948.
Журавлева В. А. Сборник научных статей. Одесса, 1957, 5, 72.
Залманенок В. С. Здрав. Белоруссии, 1955, 6, 67.
Звягина Г. А. Вестн. венерол. и дерм., 1955, 5, 53.
Здродовский П. Ф. Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. М., Медгиз, 1950.
Здродовский П. Ф. Современное состояние экспериментальной иммунологии и ее ближайшие задачи. Медгиз, 1956.

Здродовский П. Ф. Тер. архив, 1960, 32, 11.
Зильбер Л. А. Основы иммунитета. Медгиз, 1948.
Зильбер Л. А. Основы иммунологии. Медгиз, 1958.
Зиньков М. Л. Проблемы туберкулеза, 1954, 6, 74.
Иванов-Смоленский А. Г. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950, стр. 38.
Иванов-Смоленский А. Г. Стенограф. отчет. Изд. АМН СССР, 1950.
Иванова А. И. Педиатрия, 1940, 1.
Ивашенцов Г. А. Курс острых инфекционных болезней. Медгиз, 1951.
Иванов Ф. К. Клиника и профилактика сывороточной болезни. Дисс. Одесса, 1953.
Иванов Ф. К. Сироваткова хвороба. Киев, 1959.
Иоффе В. И. Вопросы аллергии. М., 1961.
Каламкарян А. А. Сов. мед., 1954, 7, 37.
Кантор А. А. Вестн. оторинолар., 1951, 3, 80.
Кассирский И. А., Вайсберг Г. Е., Аскаров У. А. Антибиотики. М., 1956, стр. 291.
Кассирский И. А., Вайсберг Г. Е. Антибиотики, 1958, 2, 114.
Кашкин П. Н. Антибиотики и их практическое использование. Л., 1952, стр. 96.
Кашкин П. Н., Безбородов А. М., Клинов Н. П. и др. Антибиотики. Медгиз, 1956, стр. 274.
Кашкин П. Н. Кандидозы. Л., Медгиз, 1958.
Кечкер В. И. Вестн. венерол. и дермат., 1950, 5, 56.
Киреев М. Сывороточная болезнь. БМЭ, 1929.
Киселев В. С. Тезисы докладов на коференции патофизиологов в Казани, 1950.
Клочина Е. А. Клин. мед., 1953, 6, 37.
Колтыпин А. А. Учебник острых инфекционных болезней, 1935.
Колтыпин А. А. Предисловие к монографии: Сывороточная болезнь. Биомедгиз, 1936.
Колтыпин А. А. Врач. дело, 1937, 1.
Комендантова А. А. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950, стр. 124.
Коровaев Е. Н. Проблемы реактивности и шока. Медгиз, 1952.
Коровaев Е. Н. В сб.: Возрастные изменения обмена веществ и реактивн. организма. Киев, 1951.
Коршевнюк Г. А. Вестн. венерол. и дермат., 1953, 2, 56.
Космачевский В. В. Лечение и профилактика сывороточной болезни и анафилактического шока симпатомиметином. Минск, 1947.
Кочергин И. Г. В сб.: Антибиотики. М., 1956, стр. 5.
Красильников Н. А. Новые лекарственные формы антибиотиков. М., 1952.
Кривоглаз Б. А. Врач. дело, 1961, 2, 7, 6.
Кричевский И. Л., Галанова Н. В. ЖМЭИ, 1935, XIV, 5.
Кричевский И. Л., Матвеев К. И. ЖМЭИ, 1937, XX, 3.
Кричевский И. Л. Учебник медицинской микробиологии, 1934.
Ксензовский М. И., Малант М. Е. Антибиотики, 1960, 3, 105.
Куренс Г. С. Журн. ушн., нос., горл. болезней, 1962, 2, 73.

Куркудым Ф. Е. В сб.: Проблемы анафилаксии. Госмедиздат, 1938.
Кусябгалиева Р. Ш., Романеева М. С. Здравоохранение Казахстана, 1959, 6, 47.
Лазарева Е. Н., Петрова М. А. и др. Антибиотики. 1956, 2, 3.
Лебедева М. Н., Воропаева С. Л. Лекарственная устойчивость микроорганизмов. М., 1960.
Левин Я. В. Сов. врач. журн., 1937, 24.
Левитов Н. Н. Руководство по сывороточному и вакцинному делу. Медгиз, 1943.
Лещенко В. М. Воен. мед. журнал, 1951, 5, 34.
Либов А. Л. Побочные действия антибиотиков. Медгиз, 1958.
Липец М. Е. Клин. мед., 1954, 8, 69.
Лозинский Л. Я., Богданова Н. Т. Проблемы туберкулеза, 1958, 1, 115.
Манассеин В. А. Воен.-мед. журнал, 1871, 12, 9—40, 25—29, 138—178.
Маркелов Г. И. Врач. дело, 1945, 11—12.
Маркович А. В. Руководство по сывороточному и вакцинному делу. Медгиз, 1943.
Масик М. Г. Врач. дело, 1954, 7, 641.
Матвеев К. И. ЖМЭИ, 1938, XX, 3—4.
Матюшина З. В. Проблемы туберкулеза, 1958, 1, 28.
Машкиллейсон Л. Н., Веньямович Е. Б. Вестн. венерол. и дерм., 1949, 1, 44.
Мелик-Меграбов А. М. В сб.: Проблемы анафилаксии. Госмедиздат, 1938.
Михайлов А. Г. Врач. дело, 1954, 11, 1031.
Михейкин В. Я. Врач. дело, 1956, 7, 753.
Михнев Л. А., Ганджа И. М. Врач. дело, 1953, 11, 975.
Молчанов В. И. Курс инфекционных болезней. Под ред. П. Степанова, т. II, 1938.
Молчанов Н. С. В кн.: Вопросы применения антибиотиков в клинике. М., 1956, 119.
Молчанова О. И. Труды бараков детской клиники МГУ, 1916.
Морозовский Н. С., Александровский Б. П., Елозина А. А. и др. В кн.: Стрептомицин в лечении больных туберкулезом, 1952, 6.
Мясников А. Л., Кечкер Л. Х., Панфилова Т. А. В кн.: Лечение антибиотиками. М., 1950, 58.
Назарова Т. А. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950, стр. 126.
Наумова Р. П. Врач. дело, 1952, 5, 83.
Никитина Н. А. Вестник педиатрии, 1941, XIII, 3.
Никонов А. Г. Сывороточная болезнь и пассивный иммунитет. Медгиз, 1948.
Орбели Л. А. Вопросы высшей нервной деятельности. Изд. АН СССР, 1949.
Павленко Е. М. Проблемы реактивности и шока. Медгиз, 1952.
Павлов И. П. Лекция о работе больших полушарий головного мозга. ОГИЗ, 1937.
Павлов И. П. Полное собрание трудов, т. III. Изд. АН СССР, 1949.

Павлов И. П. Полное собрание сочинений, т. II—III, Изд. АН СССР, 1951.
Паладин А. В. Биологическая химия. Медгиз, 1946.
Паничев А. Ф. Воен-мед. журн., 1961, 5, 37.
Пацхверова А. Т., Пономарева М. П. ЖМЭИ, 1935, XIV, в. 2.
Пакур Г. Ф. Воен.-мед. журн., 1953, 7, 66.
Певзнер М. И. Основы лечебного питания. Медгиз, 1949.
Перельман Л. Р., Иконен М. В. Сб. работ конференции по аллергии, 1936.
Перельман Л. Р. Вопросы аллергии. М., 1961.
Перетц Л. Г. Общая микробиология, т. I, 1962, стр. 659.
Петров И. Р. Сб. работ по аллергии, 1936.
Петров И. Р., Богомолова Л. Г. Труды конференции по шоку. Киев, 1938.
Петров И. Р. Изд. Воен.-мор. мед. акад. Ленинград, 1947.
Петров И. Р. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950, стр. 129.
Петров И. Р. Проблемы реактивности и шока. Медгиз, 1952.
Петров Н. С. Воен.-мед. журн., 1961, 5, 30.
Петрушевский С. И. Сов. мед., 1957, 9, 123.
Планельес Х. Х., Харитонова А. М. Побочные явления при антибиотикотерапии. Медгиз, 1960.
Планельес Х. Х. Антибиотики. М., 1956, стр. 265.
Полотебнов А. Г. Медицинский вестник, 1872, 34, 273—276, 52, 459—463.
Попелянский Я. Ю. Вестн. оториноляр.., 1954, 5.
Попова Т. И. Вопр. дерм. и венерол., 1952, 2, 68.
Пушкарев В. В. Клин. мед., 1955, 2, 85.
Рабухин А. Е., Василевич Н. О., Лурье З. Л. Опыт лечения стрептомицином больных туберкулезным менингитом. М., 1949.
Рафики М. И. Ученые записки ЛГУ, 1954, 70, 37.
Розанов С. Н. Медицинское обозрение, 1912, 7.
Розанов С. Н. Руководство по острым инфекционным болезням, 1931.
Росин Я. А. Труды конференции по шоку. Киев, 1938.
Руднев Г. П. Антибиотики. Медгиз, 1956, стр. 261.
Руднев Г. П. Воен.-мед. журн., 1961, 5, 25.
Русанов С. А. Воен.-мед. журн., 1953, 9.
Рязанский Б. В. Журн. невропатол. и психиатр., 1955, 55, 8, 602.
Савченко В. А. Изд. Воен.-мор. акад., 1946.
Сахаров Г. Идиосинкразия. Б. М. Э., т. XI, 1929.
Сиротинин Н. Н. Мед. биол. журн., 1927, 2, 140.
Сиротинин Н. Н. Сб. работ конференции по аллергии, 1936.
Сиротинин Н. Н. Проблемы реактивности и шока. Медгиз, 1952.
Сиротинин Н. Н. В сб.: Возрастные изменения обмена веществ и реактивность организма. Киев, 1951.
Сиротинин Н. Н. Анафилаксия, Б. М. Э., т. I, 1956.
Сиротинин Н. Н. Журн. пат. физиол. и экспер. терап., 1957, № 2.
Сиротинин Н. Н. Врач. дело, 1960, 9.
Скворцов М. А. Сов. педиатрия, 1936, 1.
Скворцов М. А. Педиатрия, 1949, 4—5.

Следзевская И. К. Врач. дело, 1958, 2, 129.
Смирнова Д. Н. Клин. мед., 1956, 8, 75.
Соколова К. И. Труды IV съезда детских врачей. М., 1927.
Стелус О. А. Врач. дело, 1946, 9.
Стефанский В. К. Острые инфекционные болезни, 1929.
Стефанский В. К. Клин. мед., 1936, XIV, 9.
Стражеско Н. Д. Сб. работ конференции по аллергии, 1936.
Стражеско Н. Д. Труды конференции по шоку. Киев. 1938.
Талалаев В. Т. Тер. архив, 1934, XII, 2.
Талалаев В. Т. Сб. работ конференции по аллергии, 1936.
Тареев Е. М. Сов. мед., 1955, 3.
Терлецкая Т. М., Базарченко М. М. Врач. дело, 1961, 2, 126.
Тимофеева В. А. Клин. мед., 1955, 33, 2, 82.
Тихонова Н. А. Клин. мед., 1959, 37, 3, 91.
Токин Б. П. Антибиотики. М., 1956, стр. 245—250.
Тонгур В. С. Успехи совр. биол. Т. 31, 3, 1951.
Усольцева Е. В. Вестн. хир., 1939, 6.
Успенская Т. А. Мед. пром. СССР, 1962, 7, 6.
Федоров Н. А. Тезисы докладов на конференции патофизиологов в Казани, 1950, стр. 135.
Флейшнер Г. В. Пермский мед. журн., 1929, 3—4.
Флекснер С. Я. Педиатрия, 1953, 4.
Харитонов О. И. Сов. мед., 1959, 8, 116.
Харьков А. А. В кн.: Стрептомицин в терапии туберкулеза. М., 1949, стр. 113.
Хесин Я. Е. Сов. мед., 1947, 3, 16—17.
Хорошко В. Н. Сов. мед., 1938, 5.
Черемушкина Л. И. Одесский мед. журн., 1930, 3—5.
Чернишев Г. В. Педіатр., акушер., і гінек., 1953, 3, 36.
Черноцкий А. К. Анафилаксия. Дисс., 1909.
Черноруцкий М. В. Диагностика внутренних болезней. Медгиз, 1949.
Чернух А. М. Труды VIII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1955.
Шейдина Р. Б. Педиатрия, 1954, 3, 79.
Шемякин М. М., Хохлов А. С. Химия антибиотических веществ. М.— Л., 1953, стр. 108.
Шлапоберский В. Я., Беленькая Т. М. Экспер. хир., 1958, 6, 34.
Шлапоберский В. Я., Лыскин И. В. Хирургия, 1956, 1, 11.
Шорин В. А. Осложнения, вызванные антибиотиками. М., 1958.
Эгиз Б. А., Ланговой Н. И. Медобозрение, 1906, 14, 15.
Эгиз Б. А., Колли В. А. Новое в медицине, 1913, 22, 23.
Яковлева А. А. Сов. мед., 1960, 1, 103.
Якунер С. А. Врач. дело, 1957, 3, 255.
Янушкевичус З. И. Клин. мед., 1960, 11, 72.
Ясиновский М. А. Эпидемический гепатит — болезнь Боткина. Медгиз, 1948.
Alexander H. L. Осложнения при лекарственной терапии. М., 1958.
Arthus M. Compt. rend. Soc. biol., 1902, 54, 170.
Arthus M. De l'anaphylaxie a l'ammunité. Paris, 1921.
Benedict R. G., Langlykke A. F., J. Bact., 1947, 54, 24.
Берчев К. Съвр. мед., 1961, 1, 98.

Biedl A. u. Kraus R. Wien. Klin. Wschr., 1909, 11, 2, 363.
Boyd J. F., Chappell A. G. Lancet, 1961, 7192, 19.
Brisou J. Presse med., 1953, 63, 748.
Cavelti P. Arch. path., 1947, v. 44, p. 1.
Cheymol J. Pharm. J., 1955, 174, 74.
Conover L. H., Moreland W. T. a. oth. J. Am. chem. Soc., 1955, 75, 4622.
Controulis J., Rebstock M. C., Crooks H. M. J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2463.
Dale H. J. pharm. ther., 1913, 4, 167.
Dale, Feldberg a. Vogt J. Physiol., 1936, 4.
Darier J. Основы дерматологии. Госиздат, 1930.
Daut. Jahrb. Kinderheilk., 1897, 44.
Dennig H. Deutsch. Med. Wschr., 1958, 83, 1849.
Duggar B. M. Ann. New York Acad. Sci, 1948, 51, 177.
Doerr R. Ergebnisse der Hygiene, 1922, 5.
Doerr R. V. Kollo-Wassermann, 1929, 2.
Ehrlich J., Sartz G. R. Science, 1947, 106, 417.
Feldberg W. Phys. Rev., 1945, 25, 595.
Findlay A. C., Hobby G. I. Science, 1950, 111, 85.
Fleming A. БМЭ, 1956, т. 2, стр. 261 (цит. по З. В. Ермольевой).
Flexner S. Med. News, 1894, 65, 116.
Fox J. L. Ann. Allergy, 1958, 16, 6, 674.
Fox Max J. inf. dis., 1937, 61.
Friedberger E. Z. Immunitätsforsch, 1910, 4, 636.
Friedlander S., Friedlander A. S. Am. pract., 1961, 12, 13, 175.
Garrod L. P. St. Bart's Hosp. J., 1954, 58, 145.
Gasser C., Rossi E., Fichler H. Helvetica Paed. acta 1947, 2, 405.
Gay F., Sontherd E. J. med. Bes., 1908, 19, 17.
Goläescu M., Gans P. и др. Prob. terap., 1956, 3, 43.
Hazen E. L., Brown R. Proc. soc. Exp. Biol. Med., 1951, 7, 6, 93.
Herxheimer K., Krause. Dtsch. med. Wschr., 1902, 28, 895.
Hoff F. Uber Therapiescheden Medizinische, 1957, 17, 587.
Hodkinson R. Lancet, 1954, 11, 285.
Hunter T. M., Sparks R. D., Salzman R. T. Gastroenterolog., 1960, 39, 4, 394.
Jochmann. Handbuch der Infectkrankheit, 1923.
Johanessen. Dtsch. Med. Wschr., 1895, N. 51.
Jonson B., Anker H., Meleney F. Science, 1945, 102, 376.
Julien W., Grimal P., Agbarurin E. Rev. tuberc., 1957, 221 (6), 673.
Kammerer H. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. Биомедгиз, 1936.
Keefer Ch. S., Blake F. G., Marshall E. K. и др. J. A. M. A., 1943, 122, 1, 17.
Klinge и Vaubel Arch. path. Anat., 1931, 282.
Kopaczewsky Pharmacodynamie des colliodes. Paris, Doin, 1925.
Cohen M. M. J. Neuropath. exp. Neurol., 1952, 11, 335.
Krautwald A. Zbl. Chir., 1956, 33, 1540.
Langenberck S. Arch. Med. Exper. Anat. Path., 1839, 12, 145.
Lyons C. J. A. M. A., 1943, 123, 1007.
Lumiere A. Gaston Doin, Paris, 1924.

Mattei Ch., Tristani B., Batsei C., Geraud Bull. et mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1948, 64, 632.
Mc Dermott W. Am. J. Med., 1947, 2, 491.
Miescher P. Schweiz. med. Wschr., 1953, 15, 1185.
Mitchell H. S. J. Allerg., 1951, 22, 71.
Moro E., Keller W. Klin. Wschr., 1935, 1.
Neisser A., Kuznitsky E. Berlin Klin. Wschr., 1910, 47, 1485.
Nicolle M. Ann. Insteur, 1907, 21, 128.
Nitulescu L. Ruman. med., 1938, 16.
Otto R. Münch. med. Wschr., 1907, 55, 1665.
Otto R. Handbuch des pathologische Mikroorganismen Kolle-Wassermann, 1912.
Park W. Am. J. publ. health, 1928, 18, 354.
Pirquet C. et Schick B. Сывороточная болезнь. (Пер. с нем.), 1906.
Pressman Ann. New York Acad. Sci, 1957, 70, 72.
Richet C., Portier P. Bull. Soc. Biol., 1902, 17.
Richet C. Soc. Biol., 1905, 211.
Rosenau M., Anderson J. J. med. Res., 1906, 15.
Rosenau M., Anderson J. Hygenic Laboratory Bulletin, 1909, 50.
Rossle Klin. Wschr., 1933, 15.
Shaw R. G., Mc Lean J. A. Med. J., Austria, 1957, 1, 352.
Smadel J. E. Am. J. Med., 1949, 7, 671.
Szabo J. L., Edwards C. D., Bruse W. F. БМЭ, 1956, т. 3, стр. 1083 (цит. по X. Планельесу и М. Мошковскому).
Vancura A. Acta med. Scand., 1949, 134, 378.
Vora D. D. Indian J. Med. Sc., 1956, 10, 826.
Voughan V. J. A. M. A., 1905, 1340, 44.
Waldbott G. L. J. A. M. A., 1949, 139, 526.
Waksman S. A. Антагонизм микробов и антибиотические вещества. М., 1947.
Waksman S. A., Lechevalier H. A. Science, 1949, 109, 305.
Wilensky A. O. J. A. M. A., 1946, 131, 1384.
Wilson H. T. Brit. Med. J., 1958, 1, 1378.

Содержание

ИВАНОВ
ФЕДОР КОНСТАНТИНОВИЧ

Сывороточная болезнь и побочные осложнения при лечении антибиотиками

*

Редактор *Г. Е. Лациник*
Техн. редактор *З. А. Романова*
Корректор *С. Р. Даничева*

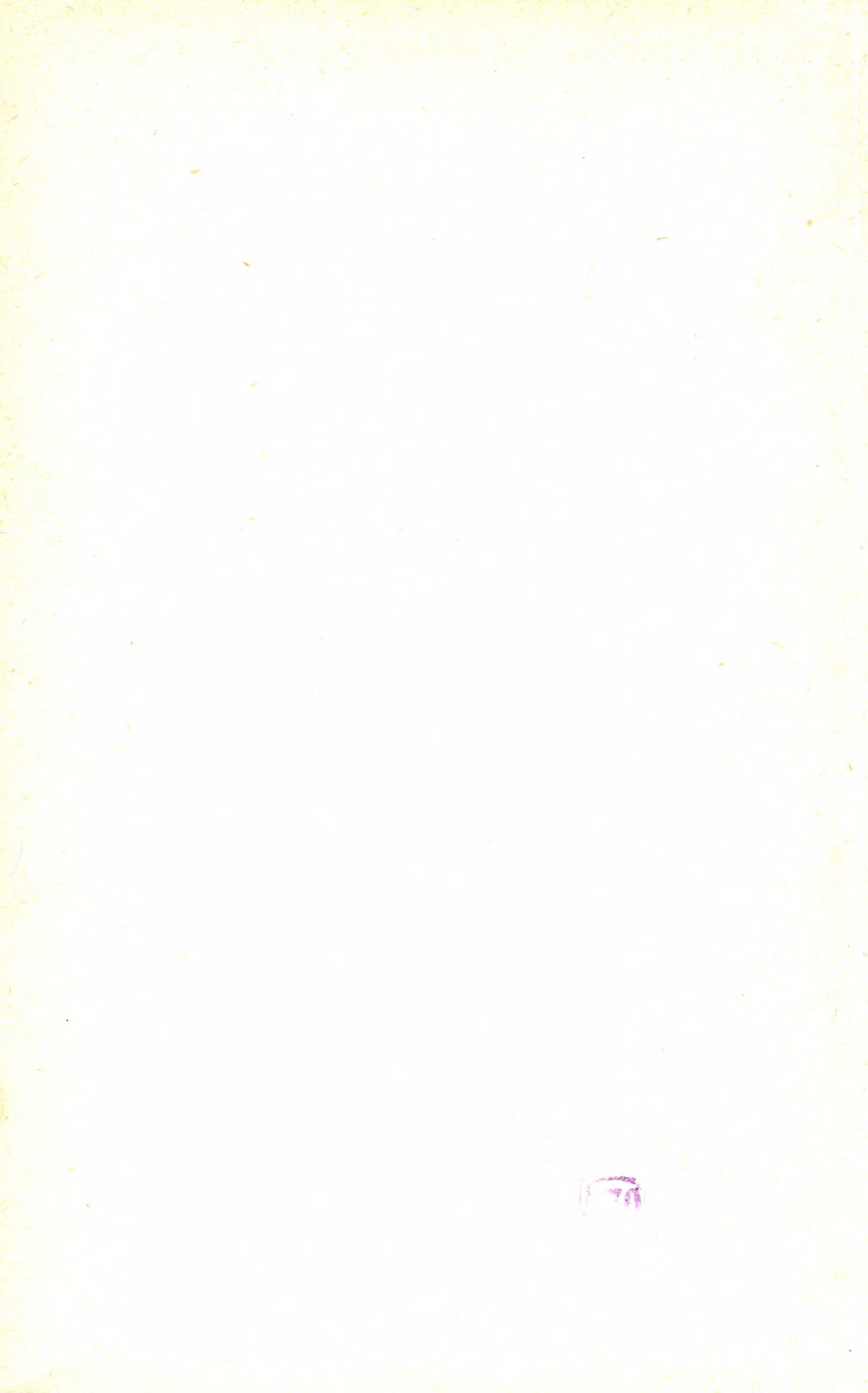
Сдано в набор 15/VIII 1966 г.
Подписано к печати 19/I 1967 г.
Формат бумаги $84 \times 108^1/_{32}$.
5,63 печ. л. (условных 9,45 л.).
9,96 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2.
Тираж 10 000 экз. Т-00008. МБ-52.

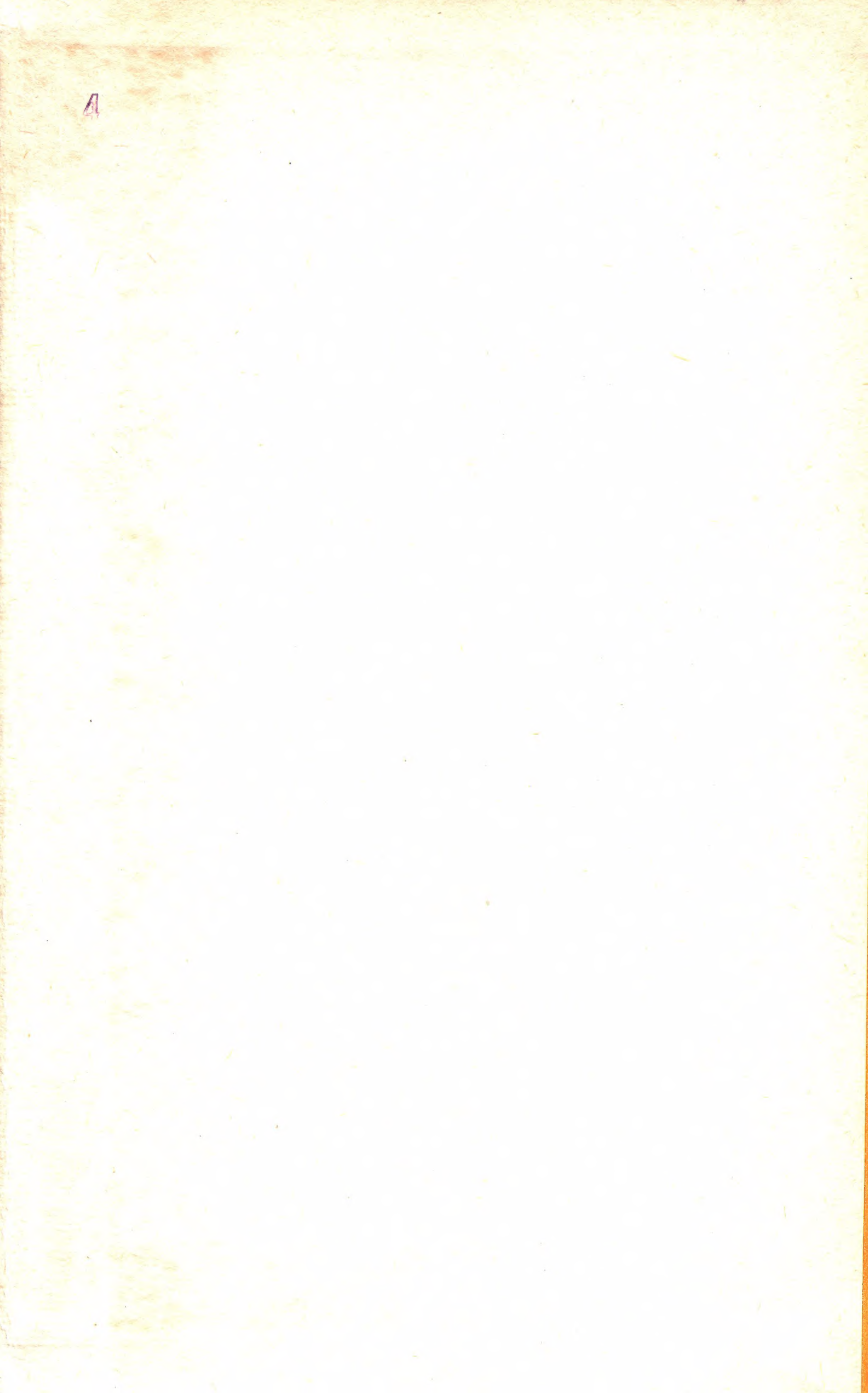
Издательство «Медицина»,
Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Заказ 493.

Типография издательства «Звязда»,
Минск, Ленинский проспект, 79.

Цена 60 коп.




4

60 коп.

МЕДИЦИНА · 1967


Ф.К.ИВАНОВ